

Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de Estágio

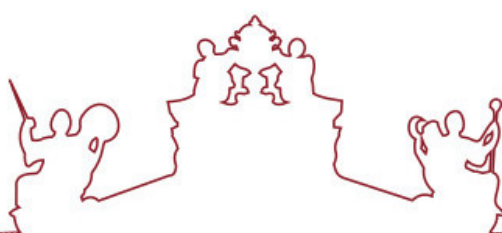
Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

Sandy Gomes Pedrosa

Orientador(es) | Nuno Miguel Lourenço Alexandre

Nuno Miguel da Costa Leal

Évora 2026



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

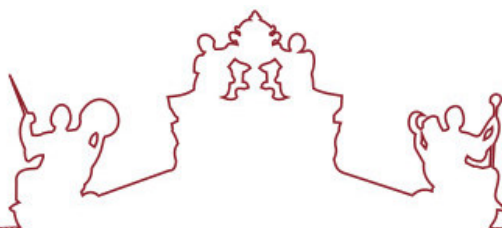
Relatório de Estágio

Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia

Sandy Gomes Pedrosa

Orientador(es) | Nuno Miguel Lourenço Alexandre
Nuno Miguel da Costa Leal

Évora 2026



O relatório de estágio foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Ricardo Jorge Romão (Universidade de Évora)

Vogais | Nuno Miguel Lourenço Alexandre (Universidade de Évora) (Orientador)
Sandra Maria Branco (Universidade de Évora) (Arguente)

Agradecimentos

O ingresso no Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora marcou o início de um percurso desafiante e enriquecedor, de aprendizagem, crescimento pessoal e desenvolvimento profissional. Foram anos intensos, repletos de desafios, conquistas e momentos que contribuíram profundamente para a pessoa e a médica veterinária em que me tornarei.

A concretização deste percurso só foi possível devido ao apoio incondicional da minha família, do meu namorado e dos meus amigos, que estiveram sempre presentes com palavras de incentivo, compreensão e, oportunas chamadas de atenção, que me ajudaram a manter o foco e a perseverança. A todos os que, de diferentes formas, me ajudaram a ultrapassar as dificuldades e acreditaram em mim, expresso a minha mais sincera gratidão.

A realização deste trabalho final representa a etapa culminante deste percurso académico, sendo o resultado do empenho, da curiosidade científica e do apoio de quem me acompanhou. Agradeço, em especial, ao meu orientador, Dr Nuno Alexandre, pela orientação, disponibilidade, dedicação e prontidão.

Agradeço a toda a equipa do Hospital Veterinário do Oeste pela colaboração, apoio e partilha de saberes ao longo do estágio. Deixo um agradecimento especial ao Dr. Nuno Leal e ao Dr. Pedro Requicha, pela disponibilidade, paciência e dedicação na transmissão de conhecimentos e pela confiança depositada, que tanto contribuíram para o meu desenvolvimento enquanto futura médica veterinária.

Ao grupo de amigos que a Universidade me trouxe, o meu muito obrigada pela amizade, companheirismo e por todos os momentos partilhados ao longo destes anos. A vossa presença tornou este percurso mais leve, enriquecedor e inesquecível.

E por fim, mas não menos importante, ao meu namorado, que me acompanhou ao longo de todo este percurso, que esteve sempre ao meu lado nos momentos desafiantes e nas conquistas. Pela paciência, incentivo e apoio constantes que transmitiram confiança e força para seguir em frente.

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Évora, realizado entre 2 de março a 13 de março e entre 18 de maio a 18 de dezembro de 2020. A primeira parte do relatório aborda a casuística acompanhada no Hospital Veterinário do Oeste. A segunda componente refere-se à monografia denominada “Hemangiossarcoma canino e felino” com descrição de três casos clínicos. O hemangiossarcoma é uma neoplasia de comportamento agressivo, que acomete frequentemente canídeos, sendo rara em felídeos. A sintomatologia depende da localização do tumor. Nos cães, a localização mais comum é o baço, enquanto nos gatos é a pele. O diagnóstico definitivo é realizado por histopatologia. A terapêutica inicial requer exérese cirúrgica. A investigação dedicada ao diagnóstico precoce e de terapias inovadoras visa aumentar o tempo de sobrevivência dos animais, dado o prognóstico reservado do hemangiossarcoma.

Palavras-chave: hemangiossarcoma; baço; pele; quimioterapia; prognóstico.

Small Animal Clinical Medicine and Surgery

Abstract

This report was elaborated in the context of the curricular internship of the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine at the University of Évora, which occurred from March 2nd to March 13th and from May 18th to December 18th 2020. The first part of the report addresses the cases observed at the Hospital Veterinário do Oeste. The second component consists of the monograph entitled “*Canine and Feline Hemangiosarcoma*” and describes three clinical cases. Hemangiosarcoma is an aggressive neoplasm, frequent in canines and rare in felines. Clinical presentation varies depending on the primary tumor's location. In dogs, the most common location is the spleen, whereas in cats, it is the skin. Definitive diagnosis relies on histopathology. Initial treatment requires surgical excision. Current research focused on improving early detection and evaluating new therapeutic modalities aims to improve survival time, given the guarded prognosis associated with hemangiosarcoma.

Keywords: hemangiosarcoma; spleen; skin; chemotherapy; prognosis.

Índice de Conteúdos

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract	ii
Índice de Figuras	vi
Índice de Gráficos	vi
Índice de Tabelas	vi
Abreviaturas	viii
I. Introdução	1
II. Descrição da Casuística	2
1. Casuística por espécie animal	2
2. Distribuição da casuística por área clínica.....	3
2.1. Medicina Preventiva	3
2.1.1. Desparasitação	4
2.1.2. Identificação Eletrónica	5
2.1.3. Vacinação.....	6
2.2. Clínica Médica	8
2.2.1. Cardiologia	9
2.2.2. Dermatologia	12
2.2.3. Endocrinologia.....	14
2.2.4. Gastroenterologia e Glândulas Anexas	16
2.2.5. Hematologia	19
2.2.6. Infeciologia e Parasitologia	21
2.2.7. Nefrologia e Urologia.....	25
2.2.8. Neurologia	27
2.2.9. Odontoestomatologia	28
2.2.10. Oftalmologia	30
2.2.11. Oncologia	32
2.2.12. Ortopedia.....	35
2.2.13. Otorrinolaringologia	38
2.2.14. Pneumologia	39
2.2.15. Teriogenologia e Neonatologia	41
2.2.16. Toxicologia	43
2.2.17. Traumatologia e Urgência	44
2.3. Clínica Cirúrgica	47
2.3.1. Cirurgia dos Tecidos Moles.....	47
2.3.2. Cirurgia Minimamente Invasiva	49
2.3.3. Cirurgia Odontológica.....	49

2.3.4. Cirurgia Oftalmológica.....	49
2.3.5. Cirurgia Ortopédica	50
2.3.6. Neurocirurgia.....	51
2.4. Procedimentos Médicos e Outros Exames Complementares	51
III. Monografia: Hemangiossarcoma canino e felino	52
1. Introdução	52
2. Epidemiologia e Incidência	52
3. Etiologia e Fatores de Risco	53
3.1. Fatores genéticos.....	53
3.2. Fatores hormonais	54
3.3. Radiação ultravioleta.....	55
4. Origem celular	55
5. Patologia e Microambiente tumoral	56
6. Patobiologia do HSA.....	59
6.1. Localizações primárias.....	59
6.2. Metastização	59
6.3. Aspeto macroscópico e microscópico.....	60
7. Apresentação Clínica	61
7.1. História e Sinais Clínicos.....	61
7.2. Estadiamento Clínico	62
8. Diagnóstico.....	63
8.1. Perfil hematológico, bioquímico e de coagulação.....	63
8.2. Diagnóstico Imagiológico	63
8.2.1. Ultrassonografia e Eletrocardiografia	63
8.2.2. Radiologia	64
8.2.3. Técnicas Imagiológicas Avançadas	65
8.3. Biomarcadores	65
8.4. Diagnóstico citológico e histopatológico	66
9. Terapêutica	67
9.1. Cirurgia	68
9.2. Quimioterapia	69
9.2.1. Quimioterapia Convencional (protocolos quimioterápicos).....	69
9.2.1.1. Doxorrubicina (DOX).....	70
9.2.1.2. Doxorrubicina e ciclofosfamida (AC).....	71
9.2.1.3. Doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina (VAC)	71
9.2.1.4. Doxorrubicina, dacarbazina e vincristina (DAV).....	72
9.2.1.5. Outros protocolos quimioterápicos com doxorrubicina	72
9.2.1.6. Epirrubicina	73

9.2.1.7. Ifosfamida	73
9.2.2. Quimioterapia metronômica	74
9.2.3. Quimioterapia em gatos	75
9.3. Imunoterapia	76
9.4. Radioterapia	77
9.5. Terapêuticas Alvo-dirigidas	77
9.6. Terapêuticas Alternativas	78
9.7. Novas Terapêuticas	78
10. Prognóstico	79
10.1. Prognóstico do HSA visceral canino	79
10.2. Prognóstico do HSA cutâneo canino	79
10.3. Prognóstico do HSA felino	80
11. Casos Clínicos	80
11.1. Caso clínico 1	80
11.1.1. Apresentação do paciente e História pregressa	80
11.1.2. Exame Físico	80
11.1.3. Exames Complementares de Diagnóstico	81
11.1.4. Terapêutica de Emergência e Cirúrgica	81
11.1.4.1. Monitorização pós-cirúrgica	82
11.1.5. Estadiamento Clínico	82
11.1.6. Terapêutica quimioterápica com DOX e efeitos adversos	83
11.1.7. Terapêutica quimioterápica com clifosfamida	84
11.2. Caso Clínico 2	84
11.2.1. Apresentação do paciente e História pregressa	84
11.2.2. Exame Físico	84
11.2.3. Exames Complementares de Diagnóstico	85
11.2.4. Terapêutica de Emergência e Cirúrgica	85
11.2.4.1. Monitorização pós-cirúrgica	85
11.3. Caso Clínico 3	87
11.3.1. Apresentação do paciente e História pregressa	87
11.3.2. Exame Físico	87
11.3.3. Exames Complementares de Diagnóstico	87
11.3.4. Terapêutica Cirúrgica	87
11.3.5. Monitorização pós-cirúrgica	88
11.3.6. Diagnóstico e Prognóstico	88
12. Discussão	88
Conclusão	92
Bibliografia	93

Índice de Figuras

Figura 1 – Baço canino com múltiplos HSA. Adaptado de Goritz <i>et al.</i> , 2013.....	60
Figura 2 – Aparência histológica do hemangiossarcoma canino. (A) Tipo capilar; (B) Tipo Cavernoso; (C) Tipo sólido. Coloração de hematoxilina e eosina com ampliação 400x. Adaptado de Kim <i>et al.</i> , 2015	61
Figura 3 – Radiografia torácica lateral esquerda de um Pastor Australiano com HSA cutâneo. Presença de padrão pulmonar miliar a nodular, compatível com metástases de HSA. Adaptado de (Mullin & Clifford, 2019).....	64

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos casos observados por espécie, n=888	2
Gráfico 2 – Distribuição da casuística dos pacientes de espécies exóticas de acordo com a espécie, n=20	3
Gráfico 3 – Distribuição dos procedimentos na área de medicina preventiva, n=366.....	4

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição da casuística acompanhada por área clínica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=1479.....	3
Tabela 2 – Distribuição dos procedimentos na área da medicina preventiva expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=366.....	4
Tabela 3 – Protocolo vacinal para cães com início entre as seis e as oito semanas de idade. ..	7
Tabela 4 – Protocolo vacinal para gatos com início entre as seis e as oito semanas de idade. .	8
Tabela 5 – Distribuição da casuística por área médica e por espécie, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=839.....	9
Tabela 6 – Distribuição da casuística acompanhada na área da cardiologia expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=45.....	11
Tabela 7 – Distribuição da casuística acompanhada na área da dermatologia expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=105.....	12
Tabela 8 - Distribuição da casuística acompanhada na área da dermatologia expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=15.....	14
Tabela 9 - Distribuição da casuística acompanhada na área da gastroenterologia e glândulas anexas expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=117	17
Tabela 10 - Distribuição da casuística acompanhada na área da hematologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=6.....	19
Tabela 11 - Distribuição da casuística acompanhada na área de infeciologia e parasitologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=96.....	22
Tabela 12 - Distribuição da casuística acompanhada na área de nefrologia e urologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=61 ...	25
Tabela 13 - Distribuição da casuística acompanhada na área de neurologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=25.....	27

Tabela 14 - Distribuição da casuística acompanhada na área da odontoestomatologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=27 ...	28
Tabela 15 - Tratamento a instituir na doença periodontal consoante o estágio da doença. Adaptado de Bellows <i>et al.</i> 2019.....	29
Tabela 16 - Distribuição da casuística acompanhada na área da oftalmologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=27	30
Tabela 17 - Distribuição da casuística acompanhada na área da oncologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=79	33
Tabela 18 - Distribuição da casuística acompanhada na área da ortopedia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=102.....	36
Tabela 19 - Distribuição da casuística acompanhada na área da otorrinolaringologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=18...	38
Tabela 20 - Distribuição da casuística acompanhada na área da pneumologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=42.....	40
Tabela 21 - Distribuição da casuística acompanhada na área da teriogenologia e neonatologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=47	42
Tabela 22 - Distribuição da casuística acompanhada na área da toxicologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=14.....	43
Tabela 23 - Distribuição da casuística acompanhada na área da traumatologia e urgência, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=13.....	45
Tabela 24 - Casuística da clínica cirúrgica distribuída por área cirúrgica e por espécie, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=274.	47
Tabela 25 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia de tecidos moles, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=178.....	48
Tabela 26 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia minimamente invasiva, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=14.....	49
Tabela 27 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia odontológica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=15...	49
Tabela 28 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia oftalmológica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=2.....	50
Tabela 29 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia ortopédica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=62...	50
Tabela 30 - Distribuição da casuística acompanhada nos exames complementares de diagnóstico, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=97	51
Tabela 31 - Distribuição da casuística acompanhada em procedimentos médicos, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=29.....	51
Tabela 32 - Estadiamento clínico do HSA canino, adaptado de Mullin & Clifford, 2020	62
Tabela 33 - Análises clínicas de ingresso dos casos clínicos 1,2 e 3 (hemograma e painel bioquímico)	86

Abreviaturas

AC – protocolo quimioterápico composto por doxorrubicina e ciclofosfamida
ACTH - hormona adrenocorticotrófica
ACVIM - *American College of Veterinary Internal Medicine*
ADN - ácido desoxirribonucleico
AHIM - anemia hemolítica imunomediada
AINE - anti-inflamatório não esteróide
ALP - fosfatase alcalina
ALT - alanina aminotransferase
aPTT - tempo de tromboplastina parcial ativado
ASA - *American Society of Anesthesiologists*
AST - aspartato aminotransferase
bFGF - fator de crescimento fibroblástico básico
CDKN2A - gene inibidor da quinase dependente da ciclina
Cox-2 - cicloxigenase-2
CRH - hormona libertadora de corticotrofina
CXC-CXCR4 - recetor da quimiocina ligante 4 de motivo CXC
CXCL12 - quimiocina ligante 12 de motivo CXC; também designado SDF-1
DAPP - dermatite alérgica à picada da pulga
DAV - protocolo quimioterápico composto por doxorrubicina, dacarbazina e vincristina
DHPPi - vacina múltipla contra os vírus da esgana canina, hepatite infecciosa canina, parvovirose canina e parainfluenza canina
DMVM - Doença mixomatosa da válvula mitral
DOX - doxorrubicina
DP - doença periodontal
eBAT - angiotoxina inespecífica do fator de crescimento epidérmico
ECG - eletrocardiograma

ECT - eletroquimioterapia
EGFR - recetor do fator de crescimento epidérmico
ELISA - ensaio de imunoabsorção enzimática
EPC - células precursoras endoteliais
ESCCAP - *European Scientific Counsel Companion Animal Parasites*
ET-1 - endotelina-1
ETCO₂ - volume de dióxido de carbono no final da expiração
FeLV - *Feline Leucemia Virus* (Vírus da Leucemia Felina)
Fi - frequência absoluta
Fip - frequência absoluta por grupo ou espécie animal
FIV - *Feline Immunodeficiency Virus* (Vírus da imunodeficiência felina)
Fr (%) - frequência relativa em percentagem
GGT - gama glutamil transferase
GPAA - glaucoma primário de ângulo aberto
GPAF - glaucoma primário de ângulo fechado
GTPases - enzimas hidrólases do nucleótido guanosina trifosfato
HA - humor aquoso
HAC - hiperadrenocorticism
HAC-AD - hiperadrenocorticism adrenal dependente
HAC-HD - hiperadrenocorticism hipófise dependente
HCT – hematócrito
HSA - hemangiossarcoma
HVO - Hospital Veterinário do Oeste
IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL – interleucina
IM – via intramuscular
IV – via intravenosa

LAMA4 - subunidade alfa-4 da laminina	PIP-3 - fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato
LCCr - ligamento cruzado cranial	PO - <i>per os</i> , em português, por via oral
LCR - líquido cefalorraquidiano	PRP - concentrado de plasma rico em plaquetas
LDDS - teste de supressão com doses baixas de dexametasona	PT - tempo de promtombrina
L-MTP-PE - imunomodelador muramil-tripeptídeo fosfatidiletanolamina lipossomal	PTEN - proteína homóloga da fosfatase e tensina
LRA - lesão renal aguda	RCP - reanimação cardiopulmonar
MAT - teste de aglutinação macroscópica	RECOVER – <i>The Reassessment Campaign on Veterinary Resuscitation</i>
MC - quimioterapia metronómica	RER - necessidades energéticas em repouso
MIMV - Mestrado Integrado em Medicina Veterinária	RM - ressonância magnética
MST - tempo de sobrevivência médio	RTK's - grupo dos recetores da tirosina quinase
MTD - dose máxima tolerada	S1P - esfingosina-1-fosfato
NRAS - gene homólogo do neuroblastoma viral RAS	S1P1 - recetor-1 da S1P
OVH - ovariectomia	SC – por via subcutânea
PA - polirradiculoneurite aguda	SDF-1 - fator derivado do estroma-1
PAAF - punção aspirativa por agulha fina	SGB – síndrome de Guillain-Barré
PAF - punção com agulha fina	TAC - Tomografia Axial Computorizada
PCR - paragem cardiorrespiratória	TP53 - gene oncosupressor tumoral p53
PDGF - fator de crescimento derivado das plaquetas	TPLO - osteotomia de nivelamento do plateau tibial
PDGFR's - recetores do PDGF	UCCR - rácio cortisol/ creatinina urinário
PDPN – podoplanina	UV - ultravioleta
PET-CT - tomografia por emissão de positrões associada à tomografia computadorizada	VAC - protocolo quimioterápico composto por doxorubicina, ciclofosfamida e vincristina
PI3K/AKT/mTOR - via fosfatidilinositol 3-quinase/ proteína quinase b	VEGF - fator de crescimento endotelial vascular
PIK3CA - o gene da subunidade catalítica alfa fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase	VEGFR-2 - ligação do VEGF ao recetor-2
PIO - pressão intraocular	VGG - <i>Vaccination Guidelines Group</i>
PIP-2 - fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato	WSAVA - <i>World Small Animal Veterinary Association</i>

I. Introdução

O presente relatório de estágio foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) da Universidade de Évora com o intuito de descrever as atividades neste desenvolvidas.

O estágio decorreu no Hospital Veterinário do Oeste (HVO), na Lourinhã, teve a duração aproximada de sete meses. Decorreu no período entre 2 de março e 13 de março, retomado a 18 de maio e terminado a 18 de dezembro de 2020, sob a orientação interna do professor Doutor Nuno Alexandre e a orientação externa do Doutor Nuno Leal.

A realização deste estágio teve como objetivo a aprendizagem e consolidação de conhecimentos adquiridos no MIMV; conhecer o contexto prático em ambiente hospitalar e, assim, adquirir competências para a atividade profissional futura.

O Hospital é constituído pela receção, três consultórios, dos quais um é reservado a felídeos e exóticos, uma sala de tratamentos e três salas de internamento destinadas, cada uma delas, a canídeos, felídeos e a doenças infetocontagiosas. Relativamente à área de imagiologia possui uma sala de ecografia, uma sala de radiografia, uma sala de tomografia axial computadorizada (TAC) e sala de visualização. Possui, também, uma sala de cirurgia e uma sala de apoio para esterilizar material cirúrgico, um laboratório, uma pequena área dedicada à fisioterapia e um pátio externo cercado. O laboratório apresenta equipamentos para realizar hemograma, análises bioquímicas, gasimetria, provas de coagulação, refratómetro e microscópio ótico. Por fim, existe uma sala dedicada aos funcionários. O HVO é composto por uma equipa de 15 funcionários, contemplando médicos veterinários, enfermeiros, auxiliares, rececionistas e administrativos que têm o objetivo de providenciar os melhores cuidados aos animais.

Durante o estágio foi recolhida informação relativa aos casos acompanhados, procedimentos médico-cirúrgicos observados e realizados que servem de base a este relatório de estágio. O relatório está dividido em duas partes. A primeira parte diz respeito ao relatório de casuística observada, em que é efetuada uma análise estatística aos dados recolhidos por área clínica e espécie animal. Na segunda parte é exposta uma revisão bibliográfica relativa ao tema “hemangiossarcoma”, com a apresentação de três casos clínicos.

No decorrer do estágio foram desempenhadas diversas atividades dependentes da casuística diária. À estagiária foi permitido acompanhar consultas, auxiliar nos tratamentos dos animais internados, preparar os animais para cirurgia, participar em cirurgias e na monitorização anestésica. Também realizou exames complementares de diagnóstico, tais como análises sanguíneas, urinálise, radiografias, bem como cateterização periférica e recolha de sangue arterial e venoso.

II. Descrição da Casuística

Nesta primeira parte, em que são tratados os dados recolhidos, é importante referir que estes dizem respeito apenas à casuística acompanhada, não representando a casuística do HVO. O número de casos apresentados não corresponde ao número de pacientes observados, dado que alguns apresentavam co-morbilidades.

Inicialmente, a casuística está dividida por espécie animal e grupo animal, no caso dos exóticos. Posteriormente os dados são apresentados de acordo com a área clínica: medicina preventiva, clínica médica, clínica cirúrgica, exame complementares de diagnóstico e outros procedimentos médicos. Os dados analisados estatisticamente são apresentados sob a forma de tabela, em que é exposta a frequência absoluta (fi), frequência relativa em valor percentual [fr(%)], e a frequência consoante a espécie animal ou grupo animal (fip).

Nesta primeira parte será ainda abordada uma afeção em cada área clínica de acordo com o interesse e em benefício da aprendizagem da estagiária.

1. Casuística por espécie animal

Ao longo destes sete meses, a estagiária acompanhou 888 animais. Como ilustra o gráfico 1, a espécie mais observada foi a canina com uma frequência relativa de 73%, o que corresponde a 647 animais. Posteriormente surge a espécie felina, com 221 pacientes e uma frequência relativa de 25%. Por último, figura o grupo dos exóticos, com 20 animais, representando 2% das espécies observadas. No que refere ao grupo dos animais exóticos, foram observadas várias espécies, como ilustra o gráfico 2.



Gráfico 1 – Distribuição dos casos observados por espécie, n=888

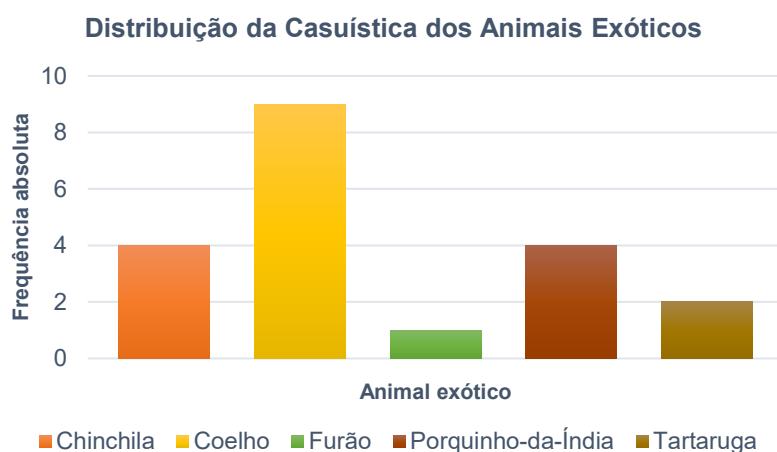


Gráfico 2 – Distribuição da casuística dos pacientes de espécies exóticas de acordo com a espécie, n=20

2. Distribuição da casuística por área clínica

Na Tabela 1 é apresentada a casuística acompanhada em cada uma das três áreas clínicas já mencionadas. A clínica médica foi a área com maior número de casos, com um total de 839 casos (56,7%), seguida da medicina preventiva com 366 (24,8%). A clínica cirúrgica foi a área com menor expressão, com 274 procedimentos cirúrgicos acompanhados (18,5%).

Tabela 1 – Distribuição da casuística acompanhada por área clínica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=1479

Área Clínica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fip Exóticos	Fi	Fr (%)
Medicina Preventiva	288	77	1	366	24,8
Clínica Médica	587	233	19	839	56,7
Clínica Cirúrgica	225	43	6	274	18,5
Total	1100	353	26	1479	100

2.1. Medicina Preventiva

A medicina preventiva é de suma importância na medicina, pois promove a saúde animal, bem como a saúde pública. A vacinação e a desparasitação permitem reduzir a prevalência de doenças infecciosas e parasitárias nos animais, como também possibilitam a diminuição de doenças zoonóticas em humanos.

No Gráfico 3, é exposta a casuística acompanhada relativamente à medicina preventiva. Esta área correspondeu a, aproximadamente, 25% da casuística observada. A vacinação foi o procedimento mais efetuado (64%), seguida da desparasitação (27%). A identificação eletrónica e a emissão de passaporte foram os procedimentos com menor expressão, correspondendo a 8% e 1% dos casos acompanhados, respetivamente.

Procedimentos na Área de Medicina Preventiva



Gráfico 3 – Distribuição dos procedimentos na área de medicina preventiva, n=366

O número de procedimentos efetuados em canídeos foi deveras superior aos realizados em felídeos, conforme ilustra a Tabela 2. As vacinas DHPPi (vacina múltipla contra os vírus da esgana canina, hepatite infecciosa canina, parvovirose canina e parainfluenza canina), leptospirose e antirrábica foram as mais administradas. O único procedimento realizado no grupo dos exóticos corresponde a uma vacinação num furão.

Tabela 2 – Distribuição dos procedimentos na área da medicina preventiva expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=366

Procedimento		Fip			Fi	Fr (%)
		Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Desparasitação	Externa	24	10	0	34	9,3
	Interna	44	22	0	66	18,0
Identificação Eletrónica		20	10	0	30	8,2
Emissão de Passaporte		3	0	0	3	0,8
Vacinação	Vírus da raiva	50	1	1	52	14,2
	DHPPi	68	0	0	68	18,6
	FelV	0	4	0	4	1,1
	Laringotraqueite infecciosa	6	0	0	6	1,6
	Leishmaniose	5	0	0	5	1,4
	Leptospirose	68	0	0	68	18,6
	Trivalente felina*	0	30	0	30	8,2
Total		288	77	1	366	100

Legenda: DHPPi - vacina multivalente contra os vírus da esgana canina, hepatite infecciosa canina, parvovirose canina e parainfluenza canina; FelV - vírus da Leucemia felina; vacina trivalente contra os vírus da panleucopenia felina, rinotraqueite felina e calicivírus felino

2.1.1. Desparasitação

A desparasitação, interna e externa, de cães e gatos visa salvaguardar a saúde animal e pública de infestações por ectoparasitas (pulgas, carraças, piolhos, ácaros, mosquitos e flebótomos), doenças infecciosas transmitidas por estes vetores e endoparasitas (nematodes, cestodes e trematodes). No HVO os protocolos utilizados são em conformidade com as diretivas

européias ESCCAP (concelho científico europeu dos parasitas dos animais de companhia) de 2018 a 2020, considerando a espécie animal, idade e peso, a alimentação, o estado de saúde animal e a situação epidemiológica da área (ESCCAP, 2018).

A desparasitação externa pode ser efetuada sob a forma de coleira, comprimido ou unção punctiforme (*spot-on*). A coleira pode conter as substâncias ativas flumetrina e imidaclopride, aplicável em cães e gatos, com ação inseticida, acaricida e repelente, o que permite proteger contra a picada do flebótomo (vetor transmissor da leishmaniose), carraças (vetores transmissores de agentes dos géneros *Anaplasma*, *Babesia*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, *Hepatozoon*, entre outros), e infestações por piolhos mastigadores. As coleiras impregnadas com deltametrina (inseticida, acaricida e com propriedades repelentes), para além de eliminarem e prevenirem novas infeções de pulgas e carraças, previnem a picada do flebótomo e de mosquitos, nomeadamente da espécie *Culex pipens* (vetor transmissor de *Dirofilaria*), podendo ser, apenas, aplicada em cães. Em apresentações de unção punctiforme existem diferentes formulações no mercado, com um princípio ativo ou associações de dois ou três, tais como fipronil com ação contra pulgas e carraças em gatos, associação de dinotefurano e piriproxifeno contra pulgas em gatos, dinotefurano, piriproxeno e permetrina protege contra pulgas, carraças e repelente de mosquitos e flebotomos, com durações de quatro semanas. O princípio ativo fluralaner, disponível em apresentação de unção punctiforme e em comprimidos, confere proteção contra ácaros, carraças e pulgas durante 12 semanas. Em comprimido, o princípio ativo nintepira pode ser usado em cães e gatos para proteção contra pulgas por um período de quatro semanas (ESCCAP, 2019).

Quanto à desparasitação interna, deve ser iniciada aos 15 dias de idade, repetida a cada 15 dias até aos três meses e mensal até aos seis meses. A partir desta idade é, geralmente, trimestral e em simultâneo com outros animais coabitantes, podendo este período ser reduzido ou alargado consoante os fatores de risco e a existência ou não de pessoas imunodeprimidas. A desparasitação interna consiste na aplicação de anti-helmínticos que podem estar sob a forma de comprimido, xarope, pasta ou unção punctiforme. Alguns dos fármacos usados no HVO são associações de febantel, pirantel e praziquantel para cães e milbemicina oxima com praziquantel para gatos. A unção punctiforme de fluralaner com moxidectina usada em gatos confere proteção contra ecto e endoparasitas, incluindo *Dirofilaria immitis*. A desparasitação dirigida à *D. immitis* é bastante importante em áreas mais prevalentes, podendo recorrer-se a selamectina, ivermectina, moxidectina e milbemicina oxima. As áreas de elevada prevalência de *Echinococcus* spp. devem realizar desparasitação em cães com praziquantel ou epsiprantel (ESCCAP, 2020). Esta última desparasitação é obrigatória ao viajar para alguns países Europeus, como por exemplo o Reino Unido (Regulamento Delegado (UE) 2018/772 da Comissão Europeia, 2017).

2.1.2. Identificação Eletrónica

A identificação eletrónica tem como objetivo combater o abandono animal e as implicações associadas, bem como promover a detenção responsável. A identificação é efetuada através da

colocação de um transponder, um dispositivo de leitura que permite a identificação por radiofrequência. Assim, a cada animal é atribuído um código numérico único. Com este propósito, durante o estágio foram realizadas 30 aplicações de transponder

Em Portugal, a identificação eletrónica dos animais de companhia é obrigatória por lei. A obrigatoriedade abrange cães, gatos e furões, sendo voluntária para outros animais de companhia. A identificação e registo devem ser executados até um período de 120 dias após o nascimento do animal ou em animais que permaneçam em território nacional por período igual ou superior a 120 dias. O transponder deve ser colocado no espaço subcutâneo, no centro da face lateral esquerda do pescoço do animal (Decreto-Lei n.º 82/2019 de 27 de junho).

Para gatos e furões nascidos antes da entrada em vigor da lei vigente há um período de 36 meses para estes serem identificado e registados conforme a lei (até 25 de outubro de 2022).

O registo do animal é efetuado no Sistema de Informação de Animais de Companhia por um médico veterinário, onde é reunida a informação referente à identificação dos animais de companhia, respetivos tutores e informação sanitária obrigatória.

2.1.3. Vacinação

A vacinação foi o procedimento mais efetuado na área da medicina preventiva, contabilizando 64% dos casos acompanhados na referida área.

Em Portugal a única vacinação obrigatória é a antirrábica em cães com mais de três meses, conforme a legislação (Portaria 264/2013 de 16 de agosto). Esta vacinação apenas pode ser efetuada quando os cães se encontram identificados eletronicamente (Decreto-Lei n.º 82/2019 de 27 de junho).

O protocolo vacinal realizado no HVO baseia-se nas diretrizes para a vacinação de cães e gatos compiladas pelo *Vaccination Guidelines Group* (VGG) da *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) e na legislação em vigor. O VGG classifica as vacinas quanto à sua natureza, em infecciosa e não infecciosa, e quanto à recomendação vacinal em vacinas essenciais, vacinas não essenciais e vacinas opcionais.

As vacinas infecciosas são compostas por organismos intactos e viáveis, mas que estão atenuados para reduzir a virulência. Estas vacinas desencadeiam uma resposta imune mais duradoura com um baixo nível de infeção. Algumas destas podem ser administradas na mucosa, obtendo-se uma resposta imunitária maior eficaz. As vacinas não infecciosas contêm organismos inativados ou mortos, provocando um nível de infeção maior, mas uma resposta imunitária menor. Estas vacinas apresentam uma duração de imunidade menor. Assim, é comum administrar-se várias doses para haver uma resposta imunitária adequada (WSAVA, 2016).

As vacinas essenciais são aquelas que devem ser ministradas a todos os cães e gatos, independentemente da localização geográfica, por conferirem proteção contra doenças cosmopolitas e potencialmente mortais. Nos cães, são as vacinas que conferem imunidade contra o vírus da esgana, o adenovírus canino tipos 1 e 2, o parvovírus canino tipo 2 e suas

variantes. Para os gatos, são consideradas as que protegem contra o parvovírus felino, o calicivírus felino e o herpesvírus felino tipo 1. Em países endêmicos para raiva, a vacinação contra este vírus deve ser considerada essencial (WSAVA, 2016).

As vacinas não essenciais são aquelas que protegem os animais contra infecções específicas, dependendo da localização geográfica e estilo de vida do animal. No caso dos cães, são aquelas que possibilitam uma resposta imunitária contra o vírus da parainfluenza canina e *Bordetella bronchiseptica*, responsáveis pela rinolaringotraqueite infecciosa, a *Borrelia burgdorferi*, a *Leptospira interrogans* e o vírus da gripe canina. Nos gatos são as vacinas contra o vírus da leucemia felina (FeLV, *Feline Leukemia Virus*), a *Bordetella bronchiseptica*, o vírus da imunodeficiência felina (FIV, *Feline Immunodeficient Virus*) e a *Chlamydia felis*. Em situações em que não há evidência científica suficiente para fundamentar a utilização de vacinas, estas são consideradas não essenciais pela VGG (WSAVA, 2016).

A vacinação permite a imunização ativa do animal, através da exposição controlada de uma parte ou à totalidade do agente causal da doença. Contudo, tal apenas é possível quando a imunidade materna do animal diminui de forma significativa. Isto ocorre entre as oito e as 12 semanas de idade. A VGG recomenda o início da vacinação essencial entre as seis e as oito semanas de idade para evitar a suscetibilidade de crias cuja imunidade materna decresce precocemente. A vacinação inicial deve ser repetida em intervalos de duas a quatro semanas, sendo a última administração às 16 semanas de idade ou após. A revacinação deve ser efetuada entre as 26 e as 52 semanas de idade, de modo a diminuir o risco da existência de animais mal imunizados. Além das vacinas essenciais, o protocolo vacinal do HVO inclui as vacinas não essenciais que protegem contra leptospirose, leishmaniose e rinolaringotraqueite nos cães, e a vacina contra o FeLV nos gatos. Nas tabela 3 e tabela 4 estão apresentados os protocolos vacinais em cães e gatos efetuados no HVO, respetivamente (WSAVA, 2016).

Atualmente, existem duas vacinas contra leishmaniose aprovadas na União Europeia. A vacina recomendada pelo HVO é a LetiFend, uma vacina mais recente, composta por uma proteína Q, formada por cinco fragmentos antigénicos. Esta vacina pode ser administrada em cães com, pelo menos, seis meses de idade e seronegativos, necessitando apenas de uma dose inicial e a revacinação anual. A LetiFend diminui o risco de leishmaniose clínica e não contém adjuvante, despoletando menores efeitos secundários, comparativamente à outra vacina existente no mercado (EMA, 2021).

A vacinação de gatos pode originar, principalmente, sarcomas no local de injeção, principalmente as vacinas contra o FeLV e antirrábicas com adjuvantes. De forma a tentar identificar a vacina causal deste sarcoma e a obter margens de segurança aquando da exérese é sugerido proceder à administração vacinal na porção distal dos membros ou na cauda (AAFP, 2020), sendo no membro posterior esquerdo para a vacina contra o FeLV, no membro posterior direito para a antirrábica e num dos membros anteriores para as vacinas essenciais (WSAVA, 2016).

A sobrevacinação dos gatos deve ser evitada ao máximo. O protocolo vacinal contra determinados agentes deve ser adaptado consoante a classificação de risco do gato. Assim, os gatos podem ser classificados em gatos de baixo risco e em gatos de alto risco. Os gatos de baixo risco são aqueles que vivem num ambiente controlado, fechado e sem contacto com outros gatos. Gatos que tenham acesso ao ambiente externo com possibilidade de contactar com outros gatos são considerados de alto risco. Gatos de baixo risco podem ser revacinados a cada três anos, enquanto gatos de risco alto devem ser revacinados anualmente ou a cada dois anos, dependendo do agente vacinal (tabela 4) (WSAVA, 2016).

Em alternativa à revacinação de vacinas essenciais, pode recorrer-se a testes sorológicos para determinar a imunidade. Se o teste revelar títulos baixos do anticorpo deve proceder-se à revacinação. Contudo, economicamente, o teste representa uma maior despesa do que a revacinação e, por isso, não é tão praticado quanto o indicado (WSAVA, 2016).

Tabela 3 – Protocolo vacinal para cães com início entre as seis e as oito semanas de idade.

Vacina	Idade em semanas						Revacinação
	6 – 8	9 - 12	12 - 16	16-18	26 - 52	52	
Esgana + Parvovírus + Adenovírus	X	X	X	X	X		Triannual
Vírus da Parainfluenza + Bordetella bronchiseptica	X	X	X	X			Anual
Leptospirose*		X	X				Anual
Antirrábica			X			X	Triannual

*Legenda: vacina contra quatro estirpes inativadas de *Leptospira*

Tabela 4 – Protocolo vacinal para gatos com início entre as seis e as oito semanas de idade.

Vacina	Idade em semanas						Revacinação
	6 – 8	8 – 12	12 - 16	16-18	26 - 52	52	
Calicivírus + Herpesvírus	X	X	X	X	X		Triannual ou Anual
Parvovírus Felino	X	X	X	X	X		Triannual
Vírus da Leucemia Felina		X	X			X	Triannual ou Bianual

2.2. Clínica Médica

Na área da clínica médica foram acompanhados 839 casos no decorrer do estágio. A casuística foi organizada em 17 áreas médicas, apresentadas na Tabela 5 por ordem alfabética.

No Tabela 5 verifica-se que a gastroenterologia e glândulas anexas, dermatologia e a ortopedia foram as áreas médicas com mais casuística. Por outro lado, a área com menor número de casos foi a hematologia. Consta-se, ainda que os canídeos foram a espécie mais prevalente, enquanto os exóticos foram a espécie menos prevalente.

De seguida, são apresentadas, por ordem alfabética, as áreas médicas acompanhadas ao longo do estágio. Em cada uma das áreas será exposta uma breve revisão bibliográfica.

Tabela 5 – Distribuição da casuística por área médica e por espécie, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=839

Área Médica	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Cardiologia	40	5	0	45	5,4
Dermatologia	85	16	4	105	12,5
Endocrinologia	12	3	0	15	1,8
Gastroenterologia e Glândulas anexas	83	32	2	117	13,9
Hematologia	1	4	1	6	0,7
Infeciologia e Parasitologia	44	51	1	96	11,4
Nefrologia e Urologia	28	33	0	61	7,3
Neurologia	25	0	0	25	3,0
Odontoestomatologia	13	10	4	27	3,2
Oftalmologia	15	11	1	27	3,2
Oncologia	66	13	0	79	9,4
Ortopedia	74	28	0	102	12,2
Otorrinolaringologia	15	3	0	18	2,1
Pneumologia	26	15	1	42	5,0
Teriogenologia e Neonatologia	39	6	2	47	5,6
Toxicologia	12	2	0	14	1,7
Traumatologia e Urgência	8	2	3	13	1,5
Total	586	234	19	839	100

2.2.1. Cardiologia

Na área da cardiologia, à estagiária foi permitido acompanhar o especialista em cardiologia sempre que possível. A cardiologia representou 5,4% da casuística observada na clínica médica.

Na Tabela 6, verifica-se que a maioria dos pacientes eram canídeos. As afeções mais observadas foram as insuficiências valvulares e as doenças degenerativas mixomatosas com 44,4% e 28,9% dos casos, respetivamente.

A doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM), também designada por doença degenerativa crónica valvular, é a doença cardíaca mais comum em cães. Apresenta maior prevalência em cães de pequeno porte, aumentando consideravelmente com a idade. Além disso, é mais comum em machos. Apesar de ser menos frequente em raças de porte grande, a evolução da doença nestes animais é mais progressiva, sendo, por isso, o prognóstico pior. *Cavalier King Charles Spaniels* têm predisposição racial para o desenvolvimento de DMVM desde jovens (Gordon *et al.*, 2017; Keene *et al.*, 2019), bem como as raças *Chihuahua*, *Poodle* Miniatura, *Pinscher* miniatura e *Whippets* (Borgarelli & Buchanan, 2012). A doença mixomatosa

valvular afeta principalmente a válvula mitral, contudo, em 30% dos casos a válvula tricúspide também está comprometida (Keene *et al.*, 2019)

A etiologia da DMVM não é exatamente conhecida, mas sabe-se que tem componente hereditária em algumas raças. Caracteriza-se por alterações a nível dos constituintes celulares do aparelho valvular, nomeadamente no conteúdo e alinhamento das fibras de colagénio, na expansão da camada esponjosa por alteração do conteúdo em proteoglicanos e consequente desarranjo da matriz extracelular. As células intersticiais valvulares adquirem propriedades que ativam os miofibroblastos. Estes, quando ativados, aumentam as enzimas proteolíticas que degradam colagénio e elastina. O processo de degradação é mais rápido do que o da produção destes constituintes (Keene *et al.*, 2019).

As alterações da matriz provocam uma deformação progressiva da estrutura valvular. Estas deformações impedem uma coaptação eficaz dos folhetos valvulares, o que causa regurgitação. A regurgitação valvular aumenta o trabalho cardíaco, despoletando a remodelação ventricular. À auscultação cardíaca ouve-se um sopro holossistólico apical esquerdo, que corresponde à regurgitação mitral. Com a progressão da DMVM pode surgir insuficiência cardíaca congestiva, associada a edema pulmonar (Keene *et al.*, 2019).

O diagnóstico da DMVM deve ser efetuado com recurso à radiografia torácica e à ecocardiografia com uso de Doppler. O tratamento da patologia permite retardar a progressão da doença cardíaca. Para um diagnóstico e tratamento mais eficazes, o colégio americano de medicina veterinária interna (ACVIM, do inglês *American College of Veterinary Internal Medicine*) estipula quatro estágios de doença cardíaca e insuficiência cardíaca.

Os animais com alto risco de desenvolver doença cardíaca (tais como raças com predisposição), mas sem alterações estruturais cardíacas pertencem ao estágio A. O estágio B inclui animais com alterações estruturais de doença cardíaca (regurgitação valvular) mas que nunca desenvolveram sinais de doença cardíaca. Este último estágio pode ser dividido em B1, em que pode ou não haver evidência de remodelação cardíaca à ecocardiografia e à radiografia, mas sem sinais clínicos severos; e em B2, em que, apesar dos animais serem assintomáticos, há indícios de remodelação cardíaca à ecocardiografia e/ou à radiografia. O estágio C engloba todos os cães que já tenham tido ou que tenham sinais clínicos de insuficiência cardíaca devido a DMVM. Animais com sinais clínicos de insuficiência cardíaca e cuja doença é refratária ao tratamento *standard* são classificados no estágio D (Keene *et al.*, 2019).

O tratamento médico para os estágios A e B1 não está indicado. No estágio B2 está indicado o uso de pimobendan e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA, tais como enalapril e benazepril). Adicionalmente, alguns especialistas defendem o uso de antitússicos (Keene *et al.*, 2019).

Nos estágios C e D o tratamento divide-se em tratamento hospitalar (episódios agudos) e tratamento crónico. Na fase aguda do estágio C, para além da terapia referida para animais B2, é recomendado o uso de furosemida, oxigenoterapia, abdomino e/ou toracocentese quando necessário, e a sedação de animais dispneicos. Alguns autores defendem o uso de dilatadores

arteriais, pomadas de nitroglicerina e infusões contínuas de nitroprussiato de sódio. Em pacientes refratários a este tratamento é aconselhado o uso de dobutamina em infusão contínua. O tratamento crónico, realizado em casa, de pacientes em estágio C inclui o uso de furosemida (ou torasemida), pimobendan, IECA, espirolactona como antagonista da aldosterona e o início de beta bloqueadores desde que não haja insuficiência cardíaca congestiva. Em situações de fibrilhação atrial está indicado o uso combinado de diltiazem e digoxina (Keene *et al.*, 2019).

Os fármacos utilizados no tratamento de pacientes em estágio D pouco diferem daqueles utilizados no estágio C, recorrendo-se apenas a doses maiores. No tratamento deste estágio, além do mencionado no estágio C, é ainda utilizado hidroclorotiazida, como coadjuvante da furosemida, amlodipina e hidralazina, sildenafil para controlo de hipertensão pulmonar. É ainda recomendado o uso de antitússicos e broncodilatadores. Em tratamento hospitalar pode ser necessário manter o animal em ventilação mecânica e controlar as pressões arteriais por cateterização periférica (Keene *et al.*, 2019).

Complementarmente à terapêutica farmacológica deve ser instituída uma dieta com baixo teor de sódio e adequados teores proteico e calórico, por forma a manter uma boa condição corporal. Principalmente nos estádios C e D, deverá haver um controlo dos parâmetros bioquímicos, tais como função renal e eletrólitos. A alimentação poderá ter de ser suplementada com magnésio, potássio e ácidos gordos ómega-3 (Keene *et al.*, 2019).

O tratamento cirúrgico com reparação da válvula mitral é recomendado em todos os cães a partir do estágio B2 (Keene *et al.*, 2019).

Tabela 6 – Distribuição da casuística acompanhada na área da cardiologia expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=45

Cardiologia		Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Cardiomiopatia	Dilatada	2	0	2	4,4
	Hipertrófica primária	0	1	1	2,2
	Hipertrófica não obstrutiva	0	1	1	2,2
Doença mixomatosa	Válvula mitral	8	0	8	17,8
	Válvula tricúspide	5	0	5	11,1
Efusão pericárdica		2	1	3	6,7
Estenose da válvula pulmonar		1	0	1	2,2
Fibrilhação atrial		2	0	2	4,4
Insuficiência cardíaca congestiva		1	0	1	2,2
Insuficiência valvular	Aórtica	1	1	2	4,4
	Mitral	9	0	9	20
	Pulmonar	2	0	2	4,4
	Tricúspide	7	0	7	15,6
Miocardite hipertrófica transitória		0	1	1	2,2
Total		40	5	45	100

2.2.2. Dermatologia

A Tabela 7 expõe os dados relativos à casuística na área da dermatologia. Verifica-se que as afeções mais comuns foram lacerações cutâneas e otites externas com 22% (n=23) e 18,1% (n=19) dos casos, respetivamente. A afeção das otites externas será o tema abordado.

No grupo das espécies de animais exóticos foram observados porquinhos da Índia com dermatite superficial e lacerações cutâneas e uma chinchila com dermatite superficial.

Tabela 7 – Distribuição da casuística acompanhada na área da dermatologia expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=105

Dermatologia		Fip			Fi	Fr (%)
		Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Abcesso cutâneo		4	5	0	9	8,6
Corpo estranho interdigital		3	0	0	3	2,9
Dermatite	Acral por lambedura	3	0	0	3	2,9
	Aguda húmida	3	0	0	3	2,9
	Atópica	8	1	0	9	8,6
	DAPP*	4	0	0	4	3,7
	Hiperplásica	1	0	0	1	1,0
	Interdigital	4	0	0	4	3,7
	por Contacto	1	0	0	1	1,0
	Superficial	3	0	2	5	4,8
Foliculite superficial		1	0	0	1	1,0
Laceração cutânea		16	5	2	23	22,0
Nódulo cutâneo		10	1	0	11	10,5
Otite externa		15	4	0	19	18,1
Piodermatite		4	0	0	4	3,7
Pododermatite		1	0	0	1	1,0
Quisto sebáceo		4	0	0	4	3,7
Total		85	16	4	105	100

*Legenda: DAPP – dermatite alérgica à picada da pulga

A otite externa é uma doença inflamatória multifatorial do canal auditivo externo que acomete cães e gatos, podendo ser unilateral ou bilateral (Bajwa, 2019). Quando a doença afeta a membrana ou a bolha timpânica é designada otite média. Na otite interna há lesão do aparelho auditivo interno e, geralmente, presença de sinais neurológicos e surdez (Kennis, 2013). A otite pode ser classificada em aguda ou crónica, consoante a sua duração. Se decorrer num período igual ou superior a três meses ou de forma recorrente é considerada crónica (Bajwa, 2019).

O diagnóstico é efetuado através do exame tátil e visual do ouvido externo e canal auditivo. Os exames otoscópico e citológico do conteúdo auricular são essenciais para um diagnóstico preciso. Animais com otite externa podem apresentar escoriações, alopecia, prurido, hiperpigmentação e eritema do pavilhão auricular, além de sacudirem a cabeça frequentemente,

o que pode causar otohematomas. No canal auditivo externo pode haver ulceração, conteúdo supurativo ou ceruminoso, lesões proliferativas, estenose, corpos estranhos ou hiperplasia das glândulas ceruminosas (Bajwa, 2019).

Na avaliação do animal deve verificar-se a possível existência de fatores que permitem o aparecimento e evolução de otite. Os fatores primários referem-se a doenças que afetam diretamente o canal auditivo externo e provocam otite. Estes fatores incluem parasitas óticos, doenças de hipersensibilidade (dermatite atópica, hipersensibilidade alimentar), doenças endócrinas (hipotireoidismo), neoplasias óticas e corpos estranhos. Fatores predisponentes são aqueles que alteram as condições do canal auditivo, tais como estenose do canal, pelo excessivo, aumento da produção de cerúmen, massas óticas, limpeza excessiva, alterações ambientais de temperatura e humidade ou conformação anatómica (orelhas pendulares). Além destes, existem os fatores perpetuantes, isto é, apesar não iniciarem o processo inflamatório, têm capacidade de exacerbar e perpetuar a otite, mesmo que o fator primário já tenha sido tratado. Estes últimos incluem *Malassezia* e bactérias, tais como *Staphylococcus* e *Pseudomonas*, frequentemente isoladas e produtoras de biofilmes. Os fatores perpetuantes são, geralmente, a principal razão da falha do tratamento (Bajwa, 2019).

Sendo a otite uma doença multifatorial, o tratamento deve ter em conta qualquer fator envolvido no decorrer da doença. Para um tratamento adequado deve realizar-se citologia do canal auditivo. O uso de terapia tópica anti-inflamatória e antimicrobiana dirigida ao(s) agente(s) identificado(s) é essencial. Contudo, alguns pacientes necessitam, ainda, de terapia sistémica. O uso de glucocorticoides por períodos curtos permite aliviar a estenose e alguma dor envolvida, bem como eliminar biofilmes e, assim, conseguir visualizar o tímpano (Bajwa, 2019).

A limpeza prévia do conduto auditivo permite uma melhor atuação da terapia tópica. Esta limpeza permite remover o cerúmen e degradar os biofilmes. Tris-ácido etilenodiaminotetracético e N-acetilcisteína, têm mostrado excelentes resultados na redução de biofilmes produzidos por *Staphylococcus pseudintermedius* e *Pseudomonas aeruginosa* (Chan *et al.*, 2019).

Antes de iniciar o tratamento tópico é importante averiguar a integridade da membrana timpânica, uma vez que esta é a única barreira física entre o ouvido externo e o ouvido médio. A visualização da membrana timpânica nem sempre é possível, principalmente se houver uma estenose muito acentuada ou elevado conteúdo ótico. Com a rotura do tímpano qualquer medicamento tópico aplicado pode interferir com o ouvido médio e com o ouvido interno. Quando é aplicada terapia tópica nestas situações pode ocorrer ototoxicidade, surgindo animais com sinais neurológicos, tais como nistagmos, surdez, *head tilt* e paralisia do nervo facial. Nestas situações é recomendado cessar a medicação responsável pela ototoxicidade (Bajwa, 2019).

O tratamento incompleto da otite externa ou a sua recidiva constante podem provocar alterações crónicas no canal auditivo. Estas alterações podem causar surdez definitiva. Em situações de otite crónica é recomendado a realização de TAC, de forma a diagnosticar possíveis doenças do ouvido médio (Bajwa, 2019).

2.2.3. Endocrinologia

Na área da endocrinologia foram acompanhados 15 casos, representando 1,8% da clínica médica acompanhada. Como observado na Tabela 8, as doenças mais frequentes foram a diabetes *mellitus* e o hiperadrenocorticismismo, ambas com cinco casos acompanhados.

Tabela 8 - Distribuição da casuística acompanhada na área da dermatologia expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=15

Endocrinologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Diabetes <i>mellitus</i>	3	2	5	33,3
Hiperadrenocorticismismo	5	0	5	33,3
Hipertiroidismo	1	1	2	13,3
Hipotiroidismo	3	0	3	20,0
Total	12	3	15	100

O hiperadrenocorticismismo (HAC) caracteriza-se pelo aumento sérico de glucocorticoides. É das endocrinopatias mais diagnosticadas em canídeos, mas rara em felídeos (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019).

Num animal saudável, o hipotálamo produz a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) que estimula a secreção pulsátil da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise anterior. A ACTH estimula a produção e secreção de glucocorticoides pelo córtex das glândulas adrenais. Os glucocorticoides, por sua vez, suprimem a secreção de ACTH e CRH pela hipófise e hipotálamo, respetivamente. Este mecanismo é designado *feedback* negativo. (Bennaim *et al.* 2019).

O HAC pode ser classificado em ACTH-dependente ou ACTH-independente. O ACTH-dependente inclui HAC hipófise dependente (HAC-HD) e HAC por produção ectópica de ACTH (apenas descritos casos pontuais), enquanto o HAC ACTH-independente pode surgir por tumores adrenocorticais funcionais (adrenal dependente, HAC-AD), ou de causa iatrogénica (administração excessiva de glucocorticoides) (Bennaim *et al.*, 2019).

O HAC-HD é a causa mais comum de HAC espontâneo em canídeos e felídeos, representando 80 a 85% dos casos. A existência de tumores hipofisários funcionais que secretam ACTH de forma autónoma resulta na hiperplasia adrenocortical bilateral e na produção excessiva de glucocorticóides (Boland e Barrs, 2017; Bennaim *et al.*, 2019). A maioria destes tumores são adenomas, apenas uma pequena minoria corresponde a carcinomas (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019). Quando o tumor hipofisário cresce e, consequentemente, invade o hipotálamo e o tálamo, os animais surgem com sinais neurológicos. Este quadro clínico é designado de síndrome do macrotumor hipofisário (Nelson & Maggiore, 2019).

O HAC-AD representa 15-20% dos restantes casos de HAC espontâneo. Consistem em tumores funcionais do córtex adrenal capazes de produzir cortisol de forma autónoma. Estes níveis excessivos de cortisol têm *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, despoletando níveis baixos de ACTH. O *feedback* positivo da ACTH sobre a glândula adrenal contralateral continua ativo, surgindo uma adrenal contralateral atrofiada à neoplásica (Bennaim *et al.*, 2019; Nelson e Maggiore, 2019). Nos canídeos, adenomas e carcinomas surgem em proporções semelhantes, enquanto em felídeos os adenomas são ligeiramente mais frequentes (50-60%) (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019).

O HAC iatrogénico resulta do excesso de administração de glucocorticóides. Dado que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está funcional, o *feedback* negativo dos glucocorticóides suprime a hipófise, que não liberta ACTH. Os níveis baixos de ACTH suprimem o córtex adrenal e, consequentemente, surge atrofia adrenocortical bilateral (Nelson & Maggiore, 2019).

Em cães, o HAC tende a desenvolver-se a partir dos seis anos, sendo a média aos dez anos. Geralmente são animais que exibem polidipsia, poliúria, polifagia, distensão abdominal, alopecia endócrina, hepatomegalia, fraqueza muscular e hipertensão sistémica. Podem ainda apresentar letargia, hiperpigmentação e fragilidade da pele, insulinoresistência e incontinência urinária. Raramente, pode ocorrer tromboembolismo, laxitude e rotura de ligamentos, pseudomiotonia, atrofia testicular ou anestro persistente. Na síndrome do macrotumor hipofisário, os animais podem surgir com estupor, ataxia, *circling*, alterações comportamentais e, até mesmo, paralisia do nervo facial (Behrend *et al.*, 2013; Nelson e Maggiore, 2019).

Aquando da suspeita de HAC em cães deve ser realizado hemograma, onde se observa leucocitose por neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e trombocitose. As bioquímicas sanguíneas evidenciam aumento da fosfatase alcalina (ALP) e da aspartato aminotransferase (AST), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia. Na urinálise surge indícios de infeção do trato urinário, densidade urinária inferior a 1,200 e proteinúria (Behrend *et al.*, 2013; Nelson e Maggiore, 2019).

Relativamente aos felídeos, o HAC tende a ser diagnosticado, em média, em animais com dez anos. Geralmente são gatos com diabetes *mellitus*, com resistência à insulina. Os principais sinais clínicos observados incluem polidipsia, poliúria, dilatação abdominal, polifagia, letargia, alopecia, atrofia e fragilidade da pele, podendo surgir comedões (Boland & Barrs, 2017).

Nos gatos, as análises complementares não exibem alterações específicas. Leucograma de stress poderá surgir no hemograma, e as bioquímicas sanguíneas revelam, geralmente, hiperglicemia. Hipercolesterolemia, hiperglobulinemia, aumento da alanina aminotransferase (ALT), ALP ou da ureia ocorre em 34-17% dos gatos (Boland & Barrs, 2017).

Outros exames complementares a ser realizados incluem ecografia abdominal, radiografia abdominal e torácica. Nos exames radiográficos é comum visualizar-se hepatomegalia, distensão da bexiga, calcificação da traqueia e brônquios (apenas nos cães). Pode observar-se também calcinose *cutis* e metástases pulmonares associadas ao carcinoma adrenocortical (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019).

As alterações ecográficas mais comuns incluem adrenomegalia bilateral (HAC-HD), massa adrenal (HAC-AD), hepatomegalia, hiperecogenecidade hepática, distensão da bexiga e acumulação de gordura visceral (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019).

Para um diagnóstico mais preciso e de modo a diferenciar HAC-AD de HAC-HD devem realizar-se testes endócrinos que avaliam o eixo hipófise-adrenal. Estes testes incluem o rácio cortisol/creatinina urinário (UCCR), teste de estimulação pela ACTH, teste de supressão com doses baixas de dexametasona (LDDS), teste de supressão de dexametasona oral, teste de supressão com doses altas de dexametasona e medição da ACTH endógena. Os testes mais comuns para o diagnóstico de HAC são UCCR e o teste LDDS, enquanto para diferenciar HAC-AD de HAC-HD é recomendado o teste LDDS associado à ecografia abdominal (Behrend *et al.*, 2013; Nelson e Maggiore, 2019). No caso dos gatos, o teste de LDDS é realizado com doses de dexametasona maiores do que as aplicadas nos cães (Boland & Barrs, 2017).

O tratamento médico de primeira escolha é o trilostano, tanto em cães como em gatos. O trilostano é um inibidor competitivo da enzima 3- β -hidroxiesteroide desidrogenase que permite inibir a produção de cortisol, aldosterona e progesterona. Nos cães tem uma eficácia de cerca de 90%, enquanto em gatos há redução dos sinais clínicos, mas ausência de resolução da doença. Em situações de refração ao trilostano, o mitotano é o tratamento médico indicado. O mitotano é um agente citotóxico adrenocortical (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019).

O tratamento cirúrgico é uma opção sempre que não se observam sinais de invasão de órgãos adjacentes ou de metástases. A avaliação pré-cirúrgica deve ser efetuada recorrendo a ressonância magnética e/ou TAC. No HAC-AD é indicada a adrenalectomia por laparoscopia sempre que possível. Em situações de HAC-HD pode recorrer-se à hipofisectomia ou à irradiação da hipófise (Boland e Barrs, 2017; Nelson e Maggiore, 2019).

2.2.4. Gastroenterologia e Glândulas Anexas

A área da gastroenterologia e glândulas anexas corresponde a 13,9% do total de casos acompanhados na clínica médica. Na Tabela 9 observa-se que a gastroenterite inespecífica foi a afeção mais prevalente com 25 casos (21,4%). A presença de corpo estranho gástrico, com 11 casos, a pancreatite e a gastroenterite por indiscrição alimentar, ambas com nove observações, foram as seguintes afeções com grande representatividade nesta área.

No grupo dos animais exóticos, a estagiária acompanhou dois coelhos com íleo paralítico letal. Estes surgiram já em estado de choque, com anorexia, distensão abdominal e dor.

Tabela 9 - Distribuição da casuística acompanhada na área da gastroenterologia e glândulas anexas expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=117

Gastroenterologia e Doenças das Glândulas Anexas		Fip			Fi	Fr (%)
		Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Abscesso intestinal		1	0	0	1	0,9
Colangio-hepatite		0	2	0	2	1,7
Colangite		0	3	0	3	2,6
Corpo estranho	Gástrico	11	0	0	11	9,4
	Intestinal	3	0	0	3	2,6
Estase gastrointestinal		1	0	0	1	0,9
Fecaloma		3	3	0	6	5,1
Fístula de glândulas perianais		6	0	0	6	5,1
Gastroenterite	Indiscrição alimentar	8	1	0	9	7,7
	Inespecífica	18	7	0	25	21,4
	Intolerância alimentar	3	2	0	5	4,3
	Parasitária	1	5	0	6	5,1
Hematoma esplênico		1	0	0	1	0,9
Hérnia	Inguinal	2	0	0	2	1,7
	Perineal	3	0	0	3	2,6
	Umbilical	1	0	0	1	0,9
Hipoplasia da veia porta		1	0	0	1	0,9
Íleo paralítico		0	0	2	2	1,7
Insuficiência hepática		1	0	0	1	0,9
Lipidose hepática		0	3	0	3	2,6
Pancreatite		5	4	0	9	7,7
Rotura	Esplênica	3	1	0	4	3,4
	Hepática	1	0	0	1	0,9
Shunt	Extrahepático congênito gastrofrênico	1	0	0	1	0,9
	Portossistémico	2	0	0	2	1,7
Torção e dilatação gástrica		6	0	0	6	5,1
Triadite felina		0	1	0	1	0,9
Úlcera gástrica		1	0	0	1	0,9
Total		83	32	2	117	100

A lipidose hepática é das doenças hepatobiliares mais comuns em gatos. Surge na consequência de um balanço energético negativo. Pode ser de causa primária/ idiopática ou de causa secundária. A primeira surge aquando da diminuição de alimento disponível, diminuição da ingestão de alimento por stress ou falta de palatabilidade do mesmo. A segunda está associada a qualquer condição que provoque anorexia, geralmente doenças, sendo esta a causa mais frequente (Kuzi *et al.*, 2017; Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

Os gatos são carnívoros obrigatórios, e, como tal, alguns aminoácidos essenciais provêm exclusivamente da alimentação. Aquando de um período de anorexia surgem deficiências em

alguns dos aminoácidos essenciais que desempenham funções importantes no metabolismo lipídico. Em simultâneo, há aumento da lipólise do tecido adiposo visceral e, consequente aumento dos ácidos gordos livres. Estes ácidos gordos livres são absorvidos pelos hepatócitos, onde estão sujeitos a β -oxidação mitocondrial ou esterificação em triglicéridos. O transporte de ácidos gordos livres para o interior das mitocôndrias está dependente da L-carnitina (Kuzi *et al.*, 2017; Valtolina e Favier, 2017). A síntese de L-carnitina e de glutathione está dependente da metionina. A deficiência em taurina e arginina exacerba o comprometimento da excreção de triglicéridos, além de aumentar a lipólise nos tecidos periféricos (Valtolina & Favier, 2017).

A deficiência proteica associada ao balanço hormonal anormal resulta na deficiência em insulina. Os baixos níveis de insulina diminuem a atividade da lipase lipoproteica que promove a acumulação lipídica hepatocelular (Kuzi *et al.*, 2017).

A lipidose hepática acomete gatos em qualquer idade, principalmente de meia-idade, com excesso de peso a obesos. Os animais surgem com história de anorexia ou inapetência, perda de peso, vômito, letargia, fraqueza e icterícia. Menos frequente, podem apresentar diarreia, obstipação, náusea e ptialismo. O ptialismo está associado à existência de encefalopatia hepática (Kuzi *et al.*, 2017; Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

O diagnóstico presuntivo tem por base a história clínica, os sinais clínicos, as análises sanguíneas e a imagem ecográfica do fígado. Em termos analíticos observa-se aumento da glicemia, da ALP, da ALT, da AST, da bilirrubina, dos triglicéridos e, por vezes, da gama glutamil transferase (GGT). Devido ao comprometimento do ciclo de Krebs na β -oxidação, há diminuição da ureia, aumento da amónia e de corpos cetónicos. No hemograma é comum surgir ligeira a moderada anemia não regenerativa, poiquilocitose e corpos de Heinz. Com alguma frequência surgem alterações nos parâmetros de coagulação, contudo raramente apresentam significado clínico. Na ecografia observa-se hepatomegalia com hiperecogenicidade difusa relativamente à gordura falciforme (Kuzi *et al.*, 2017; Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

O diagnóstico definitivo é efetuado através de citologia hepática ecoguiada. Apenas é considerada lipidose hepática quando se observa esteatose macro ou microvesicular em, pelo menos, 80% dos hepatócitos. Pode ainda realizar-se biópsia hepática *tru-cut* por laparotomia ou laparoscopia. Contudo, este procedimento não é recomendado em gatos devido ao risco de hemorragia associado ao fígado friável e ao aumento do risco anestésico, uma vez que a manipulação hepática pode desencadear um reflexo vagal (Valtolina & Favier, 2017).

O tratamento inicial tem como objetivo estabilizar os parâmetros vitais, corrigir a desidratação e possíveis desequilíbrios eletrolíticos, nomeadamente hipocalemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Consiste num plano de fluidoterapia balanceada à base soluções isotónicas de cristalóides (Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

Após implementada a fluidoterapia, deve proceder-se ao tratamento dirigido ao vômito e náusea, dor e quaisquer sinais de encefalopatia hepática. Quando controlado o quadro clínico gastrointestinal, está indicado a colocação de tubo alimentar de modo a iniciar a nutrição entérica. Este pode ser nasoesofágico, esofágico ou gástrico (Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

A nutrição precoce permite contrariar o balanço energético negativo e, assim, findar a lipólise. A alimentação deve apresentar alto teor em proteína, moderados lípidos e baixo teor em carboidratos. As necessidades energéticas em repouso (RER) são calculadas através da fórmula $RER \text{ (kcal/dia)} = \text{massa corporal em Kg}^{0,75} \times 70$ (Valtolina & Favier, 2017). De acordo com Webb (2018), em animais com menos de dois quilogramas deve utilizar-se a fórmula $RER \text{ (kcal/dia)} = \text{massa corporal em Kg} \times 30 + 70$.

A alimentação deve ser instituída logo que possível. Inicialmente, devem ser administradas seis a oito porções diárias ou sob a forma de infusão a taxa contínua. No primeiro dia, o alimento administrado deve corresponder a 33% do RER calculado. Este valor deve ser incrementado gradualmente em dois a três dias até corresponder à totalidade de RER (Valtolina & Favier, 2017). A síndrome da realimentação pode surgir aquando da reintrodução da alimentação. Esta advém da administração calórica repentina quando o paciente se encontra num estado crónico de catabolismo negativo. Os animais apresentam vômito e diarreia, acentuada hipofosfatemia, hipocalemia e hiperglicemia, podendo levar à morte (Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

Alguns autores sugerem a suplementação em L-carnitina e em vitamina K. Esta última aquando da presença de coagulopatias (Valtolina e Favier, 2017; Webb, 2018).

O prognóstico é melhor em gatos jovens, em que há ausência de doenças concomitantes graves, e com níveis normais de albumina e hematócrito normal. Quanto mais cedo instituída a nutrição, mais favorável é o prognóstico (Kuzi *et al.*, 2017; Valtolina e Favier, 2017).

A mortalidade está associada a gatos mais velhos, que surgem com fraqueza muscular, ptialismo e alterações neurológicas. O aumento acentuado da creatinina quinase, a diminuição evidente de proteínas totais, albumina e colesterol, a presença de hipotensão e/ou efusões cavitárias também estão associadas à mortalidade (Kuzi *et al.* 2017; Valtolina e Favier, 2017).

2.2.5. Hematologia

A hematologia foi a área com menor expressão clínica, correspondendo a 0,7% da casuística observada na clínica médica. A Tabela 10 expõe os dados relativos a esta área médica. A anemia hemolítica imunomediada foi a afeção mais prevalente, com três dos seis casos acompanhados. Os restantes casos foram observados em dois felídeos, tromboembolismo aórtico, e num exótico (tartaruga) com heterofilia severa.

Tabela 10 - Distribuição da casuística acompanhada na área da hematologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=6

Hematologia	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Anemia hemolítica imunomediada	1	2	0	3	50,0
Heterofilia severa	0	0	1	1	16,7
Tromboembolismo aórtico	0	2	0	2	33,3
Total	1	4	1	6	100

A anemia hemolítica imunomediada (AHIM) é uma das afeções hematológicas mais comum em cães, mas raro em gatos (Garden *et al.*, 2019; Goggs, 2020). Apresenta grande morbidade e mortalidade. Caracteriza-se pela destruição de eritrócitos por parte do sistema imunitário do próprio animal devido à produção de autoanticorpos ou desregulação imunitária. A hemólise pode ser extravascular mediada por macrófagos, ou intravascular, aquando da formação do complexo de ataque à membrana. Algumas das causas subjacentes a esta hemólise podem ser infeções (babesiose no caso dos cães e micoplasmose nos gatos), neoplasias, medicações, vacinas e processos inflamatórios (Garden *et al.*, 2019).

Garden *et al.*, (2019) sugeriu uma nova nomenclatura para classificar AHIM em não-associativa e associativa. A associativa refere-se a situações em que é identificada uma comorbilidade, independente se é a causa da AHIM (AHIM secundária) ou se é coincidente (AHIM primária). O termo não-associativa refere-se aos casos em que não são detetadas comorbilidades, identificando-a como AHIM primária (idiopática).

Clinicamente, os animais apresentam-se com mucosas pálidas ou ictéricas, intolerância ao exercício, letargia e possível colapso, diarreia e vômito. Podem também surgir com sopro cardíaco sistólico, taquicardia e taquipneia. A esplenomegália e hepatomegália são observadas devido à metabolização das hemácias destruídas, bem como associado à hematopoiese extramedular que ocorre em anemias regenerativas (Castilho *et al.*, 2016).

O diagnóstico é efetuado através de diversos testes laboratoriais, apesar de não haver nenhuma análise *gold standard*. O primeiro indício de AHIM é anemia, que pode ser regenerativa ou não regenerativa. Após detetada, deve averiguar-se a existência de destruição imunomediada de eritrócitos pelos seguintes parâmetros: presença de esferócitos evidentes (em cães), teste de aglutinação salina positivo, teste de Coombs positivo e citometria de fluxo. A presença de hemólise é comprovada pela presença de esferócitos (em cães), hiperbilirrubinemia acompanhada de icterícia, bilirubinúria, hemoglobinemia e/ou hemoglobinúria observada a olho nu e esfregaço sanguíneo com “*ghost cells*” de hemácias (Garden *et al.*, 2019; Goggs, 2020).

Antes de se iniciar qualquer tratamento deve ser efetuada uma anamnese minuciosa que inclua histórico de vacinação, exposição e prevenção a pulgas e carraças, prevenção e testagem de dirofilariose, viagem e epidemiologia da área. Na dúvida de neoplasia devem ser realizados exames imagiológicos adequados. A testagem de doenças infecciosas como babesiose, leishmaniose e dirofilariose em canídeos, e micoplasmose, FeLV e FIV em felídeos é importante (Garden *et al.*, 2019).

Inicialmente deve garantir-se a boa oxigenação do paciente. Em animais com hematócrito inferior a 12 a 15% é prudente proceder à transfusão de concentrado de eritrócitos. De modo a diminuir a probabilidade de reações adversas, o animal deve ser tipificado e o concentrado de eritrócitos deve ter menos de sete a dez dias de idade (Swann *et al.*, 2019; Goggs, 2020).

Após recolha de sangue para as análises necessárias, deve administrar-se glucocorticóides por via oral ou intravenosa, quando não toleram a via oral. Prednisolona ou prednisona deve ser iniciada na dose de dois a três mg/Kg/dia por via oral. A introdução de um

segundo fármaco imunossupressor é recomendada em cães cujo tratamento anterior não esteja a ser eficaz ou com apresentação clínica de risco iminente de morte. Pacientes que exibam sinais clínicos severos secundários à administração de glucocorticóides beneficiam da introdução de outro imunossupressor. A introdução deste permite diminuir a dose do glucocorticóide. Os fármacos imunossupressores recomendados pelo ACVIM são azatioprina (não recomendado em gatos), ciclosporina, micofenolato de mofetil e leflunomide. Cada um destes fármacos apresenta efeitos secundários indesejáveis. A escolha de qual administrar depende da história clínica do animal e da experiência do médico veterinário, uma vez que diferentes estudos expõem resultados contraditórios. Os cães não responsivos à terapêutica com dois imunossupressores podem beneficiar de uma única infusão de imunoglobulina (Swann *et al.*, 2019; Goggs, 2020).

O tromboembolismo pulmonar é uma das grandes causas de morbilidade e mortalidade em animais com AHIM. A trombopprofilaxia está indicada nestes pacientes, desde que não exibam trombocitopenia severa, com heparina não fracionada, dalteparina, enoxaparina ou rivaroxabana. Na impossibilidade de proceder à trombopprofilaxia, pode recorrer-se a antiplaquetários, nomeadamente o clopidogrel (Swann *et al.*, 2019; Goggs, 2020).

Todos os animais em tratamento devem ser monitorizados através de hemograma, perfil bioquímico e, quando clinicamente relevante, exames complementares imagiológicos. O intervalo de monitorização depende da terapia instituída e a dose de glucocorticóides deve ser ajustada consoante a progressão do estado clínico do animal (Swann *et al.*, 2019).

A AHIM requer mais investigação, tanto a nível da patogénese, como tratamento. Alguns tratamentos em investigação incluem o uso de plasmofereze terapêutica, clodrenato lipossomal, terapia de oxigénio hiperbárico e melatonina. (Swann *et al.*, 2019; Goggs, 2020).

2.2.6. Infeciologia e Parasitologia

Na área da infeciologia e parasitologia foram acompanhados 96 casos clínicos. Na Tabela 11 observam-se que as doenças com maior expressão foram a pulicose, a parvovirose e a panleucopenia, com 14, 12 e nove casos, respetivamente.

Nos animais exóticos, foi apenas observado um porquinho-da-Índia. Este apresentava alopecia e prurido intenso. Após raspagem cutânea, foi diagnosticada sarna por *Trixacarus caviae*, o ectoparasita mais comum em porquinhos-da-Índia. A identificação e tratamento desta afeção é de suma importância, uma vez tratar-se de uma zoonose. Quando em contacto com este agente, as pessoas podem desenvolver dermatite papular e prurido (Nath, 2016).

Tabela 11 - Distribuição da casuística acompanhada na área de infeciologia e parasitologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=96

Infeciologia e Parasitologia	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Aelurostrongilose	0	1	0	1	1,0
Anaplasmosse	2	0	0	2	2,1
Cistoisosporíase	0	8	0	8	8,3
Coriza	0	6	0	6	6,3
Coronavirose	0	1	0	1	1,0
Criptococose	0	1	0	1	1,0
Dermatofitose	2	0	0	2	2,1
Dirofilariose	2	0	0	2	2,1
Giardíase	3	0	0	3	3,1
Imunodeficiência felina	0	3	0	3	3,1
Ixodidiose	3	0	0	3	3,1
Leishmaniose	3	0	0	3	3,1
Leptospirose	3	0	0	3	3,1
Leucose felina	0	8	0	8	8,3
Malasseziose	1	1	0	2	2,1
Miíases	2	0	0	2	2,1
Panleucopenia	0	9	0	9	9,4
Parvovirose	12	0	0	12	12,5
PIF*	0	3	0	3	3,1
Pulciose	8	6	0	14	14,6
Sarna otodécica	0	2	0	2	2,1
Septicémia	2	0	0	2	2,1
Tétano	1	0	0	1	1,0
Trixacariose	0	0	1	1	1,0
Toxoplasmose	0	2	0	2	2,1
Total	44	51	1	96	100

*Legenda: FeLV - vírus da leucemia felina; FIV- vírus da imunodeficiência felina; PIF - peritonite infecciosa felina

A leptospirose é uma doença zoonótica de distribuição cosmopolita que acomete várias espécies de mamíferos, inclusive cães e gatos, sendo rara em felídeos. O agente etiológico é a bactéria do género *Leptospira*. As leptospirosas são bactérias aeróbias, Gram negativas, classificadas em espiroquetas móveis (Sykes *et al.*, 2011; Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019). As espécies capazes de provocar doença são designadas patogénicas, enquanto as saprófitas coabitam com os animais sem causar doença (Sykes *et al.*, 2011; Schuller *et al.*, 2015).

Atualmente são reconhecidas mais 20 espécies de *Leptospira*. A *L. interrogans* e a *L. kirschneri* são as principais espécies responsáveis por leptospirose em cães (Reagan & Sykes, 2019). De acordo com a superfície serológica do antígeno O, as espécies são agrupadas em

mais de 250 serovariedades. Estas serovariedades podem agrupar-se em diferentes serogrupos consoante a semelhança antigénica das mesmas (Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019).

Na Europa, os serogrupos circulantes são Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Australis, Sejroe e Canicola (Schuller *et al.*, 2015). Um estudo efetuado no Norte da Itália demonstrou a presença de leptospira do serogrupo Pomona, bem como uma maior expressão do serogrupo Sejroe (Bertasio *et al.*, 2020).

Após infeção por leptospira patogénicas, os hospedeiros reservatórios não padecem de doença clínica. Nestas situações, as bactérias migram para os túbulos renais, multiplicam-se e são excretadas na urina. No meio ambiente, estas espiroquetas podem permanecer viáveis de semanas a meses, desde que em solos húmidos ou água estagnada (Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019). Os pequenos roedores são os principais hospedeiros reservatórios, contudo qualquer espécie de mamífero pode ser hospedeiro reservatório de determinada serovariedade (Schuller *et al.*, 2015).

Os hospedeiros acidentais infetam-se ao contactar com urina de animais infetados ou através de solo ou águas contaminadas. As leptospiros, capazes de penetrar a membrana mucosa e atravessar abrasões cutâneas, atingem a corrente sanguínea (fase bacteriémica), provocando infeção sistémica. A leptospirémia decorre até que o hospedeiro desenvolva uma resposta imunitária efetiva, podendo atingir os dez dias de duração (Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019). Após esta fase as bactérias podem persistir em tecidos imunoprivilegiados, tais como o olho e os túbulos renais (Schuller *et al.*, 2015). Aquando desta etapa, o animal excreta leptospira na urina (Reagan & Sykes, 2019).

Durante a fase aguda da doença, as leptospiros afetam principalmente rins e fígado. Contudo, podem, também, lesar pulmões, baço, células endoteliais, retina, músculos esquelético e cardíaco, meninges, pâncreas e trato genital (Schuller *et al.*, 2015).

Os animais podem apresentar quadro clínico diversos, desde doença subclínica a severa, incluindo doença letal (Schuller *et al.*, 2015). Os cães podem surgir com indícios de lesão renal aguda (polidipsia, poliúria, letargia, dor abdominal e, até, oligúria e anúria) e de lesão hepática (icterícia), vasculite, febre, hemorragia pulmonar, uveíte, miosite e falha reprodutiva devido à invasão destes órgãos pelas leptospiros. Os gatos, apesar de poderem ser infetados pelas leptospiros, raramente surgem com sinais clínicos (Sykes *et al.*, 2011; Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019).

Analiticamente, observa-se trombocitopenia, leucocitose no início da doença que pode evoluir para leucopenia e, por vezes, anemia não regenerativa. A nível bioquímico surge aumento da ureia e da creatinina, bem como das enzimas hepáticas e da bilirrubina. O fósforo e o potássio sérico podem estar alterados, além de haver hiponatremia e hipocloremia. Alguns cães apresentam aumento da creatinina quinase e da troponina I devido a lesões do músculo esquelético e do miocárdio, respetivamente. A urianálise revela densidade urinária normal a baixa, proteinúria e glucosúria (Sykes *et al.*, 2011; Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019).

Na ecografia abdominal pode observar-se aumento da ecogenecidade da cortical renal, renomegália, pielectasia moderada ou efusão perirenal. Hepatomegália, hipoecogenecidade do parênquima hepático e lamas biliares podem também ser achados. Radiograficamente, o pulmão pode apresentar alterações compatíveis com síndrome hemorrágica pulmonar por leptospiroses que incluem padrão pulmonar intersticial moderado a padrão reticulo-nodular moderado a severo com infiltrados alveolares focais (Sykes *et al.*, 2011; Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019).

A leptospirose pode ser diagnosticada através de métodos diretos que identificam a leptospira ou através de testes serológicos. Os métodos diretos são a microscopia de fundo escuro, cultura bacteriana e reação em cadeia da polimerase. A partir de amostras de sangue (até aos dez dias pós infecção) e de urina (a partir do décimo dia) é possível realizar estes procedimentos. Na cultura bacteriana e na reação em cadeia da polimerase pode ainda ser usado tecido fresco (rim e fígado), tal como na biópsia de tecido (Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019).

O teste de aglutinação macroscópica (MAT), o teste de imunoabsorção enzimática (ELISA) e os testes rápidos de deteção de anticorpos são métodos serológicos. O MAT apresenta valores altos de sensibilidade e especificidade quando efetuado com amostras emparelhadas. Os testes ELISA são especialmente úteis durante a primeira semana de infecção, durante a qual o MAT apresenta baixa sensibilidade. O diagnóstico deve ser efetuado o mais precoce possível para que a terapia seja instituída o quanto antes (Schuller *et al.*, 2015; Reagan e Sykes, 2019).

A terapêutica da leptospirose assenta na antibioterapia com doxiciclina oral. Se o paciente apresentar vômitos deve iniciar-se terapia intravenosa (IV) com derivados da penicilina até resolução dos distúrbios gastrointestinais (Sykes *et al.* 2011; Schuller *et al.*, 2015).

Concomitante à antibioterapia, é necessário instituir terapia de suporte dirigida aos órgãos lesados pelas leptospirosas. Aquando de lesão renal aguda deve iniciar-se fluidoterapia adequada por forma a corrigir desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base. O manejo da dor, o suporte nutricional ativo, o tratamento da hipertensão sistémica e das complicações gastrointestinais são essenciais na terapia de suporte. Cães que exibam lesão renal aguda severa poderão beneficiar de terapias de substituição renal, incluindo hemodiálise (Sykes *et al.*, 2011; Schuller *et al.*, 2015).

A síndrome hemorrágica pulmonar associada à leptospirose é a principal causa de morte. A realização de radiografias torácicas metódicas permite intervir de forma precoce. Evitar hipertensão sistémica, sobrehidratação e hipervolemia, oxigenoterapia e, em última instância, ventilação mecânica são algumas das medidas a adotar (Schuller *et al.*, 2015).

Na presença de outros cães que coabitam com um cão diagnosticado com leptospirose, é recomendado o tratamento preventivo com doxiciclina durante duas semanas. Por oposição, nos gatos não está indicado tratamento preventivo (Schuller *et al.*, 2015).

A leptospirose é uma doença passível de prevenção através da vacinação. Atualmente são aconselhadas as vacinas quadrivalentes segundo o plano vacinal apresentado na tabela 3, que permitem uma imunidade cruzada de quatro serogrupos distintos (Schuller *et al.*, 2015).

2.2.7. Nefrologia e Urologia

A área da nefrologia e urologia corresponde a 7,3% da casuística da clínica médica. As afeções com maior expressão foram a doença renal crónica com 19 casos e a lesão renal aguda com 12 casos, tal como expõe a Tabela 12. O tema da lesão renal aguda será abordado de forma breve devido ao elevado número de casos acompanhados e mortes associadas.

Tabela 12 - Distribuição da casuística acompanhada na área de nefrologia e urologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=61

Nefrologia e Urologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Cistite idiopática felina	0	4	4	6,6
Infeção do trato urinário inferior	1	5	6	9,8
Doença renal crónica	9	10	19	31,1
Lesão renal aguda	9	3	12	19,7
Obstrução urinária	2	9	11	18,0
Urolitíase	7	2	9	14,8
Total	28	33	61	100

A lesão renal aguda (LRA) define-se como a súbita deterioração da função dos rins devido a lesão do parênquima renal associada à diminuição da filtração glomerular. Esta afeção é passível de reversão quando detetada e tratada atempadamente, contudo a taxa de mortalidade é de 50% em cães e gatos (Yerramilli *et al.*, 2016; Legatti *et al.*, 2018; Dunaevich *et al.*, 2020).

As causas associadas a LRA são agentes nefrotóxicos (etilenoglicol, lírios nos gatos, uvas e passas nos cães), infeções (leptospirose e borreliose), isquémia renal (hipotensão, hipovolémia e anti-inflamatórios não esteroides), obstrução do trato urinário e neoplasias (Yerramilli *et al.*, 2016; Legatti *et al.*, 2018; DiBartola e Westropp, 2020).

A progressão da LRA pode ser dividida em três fases: a fase latente, a fase de manutenção e a fase de recuperação. A fase latente decorre desde a exposição do agente causal até ao início da azotemia. Nesta fase os pacientes não demonstram sintomatologia clínica. Os animais tendem a recuperar rapidamente quando o agente causal é removido. Contudo, se este persistir resulta num aumento da magnitude das lesões renais tubulares (DiBartola & Westropp, 2020).

Na fase de manutenção já ocorreu lesão letal de células dos túbulos renais. Os animais começam a exibir sinais clínicos inespecíficos: anorexia, letargia, vômito, diarreia e febre em situações de causa infecciosa. Analiticamente, observa-se aumento da creatinina e uremia aguda. É comum surgir leucograma de stress. A urina, geralmente, é isostenúrica, podendo haver proteinúria, hematúria, glucosúria ou sedimento ativo. O potássio sérico pode estar aumentado ou normal dependendo do débito urinário. Com a excreção urinária comprometida pode haver hiperfosfatemia, sendo este um indicador de prognóstico desfavorável. A gasometria nesta fase deteta acidose metabólica moderada a severa. Os animais com lesão renal severa podem não sobreviver a esta fase (Yerramilli *et al.*, 2016; DiBartola e Westropp, 2020).

A fase de recuperação surge, apenas, após a remoção do agente causal. Esta fase caracteriza-se pela normalização dos valores séricos da ureia e creatinina, bem como da taxa de filtração glomerular e da diurese. No entanto, a normalização de todos estes parâmetros pode não acontecer em todos os animais. A recuperação pode ser total, incompleta (resultando em doença renal crónica), exacerbar uma doença renal crónica pré-existente ou ser totalmente irrecuperável. Nesta última situação o animal fica permanentemente dependente de terapias de substituição da função renal (Yerramilli *et al.*, 2016; DiBartola e Westropp 2020).

Em qualquer das fases e na ausência de doença renal crónica pré-existente, os rins estão normodimensionados ou aumentados com o contorno normal. À ecografia pode surgir aumento da ecogenicidade da cortical ou da medula renal. A biópsia renal permite caracterizar as lesões renais em agudas ou crónicas (DiBartola & Westropp, 2020).

O tratamento da LRA assenta na terapia de suporte, de modo que o organismo recupere das lesões renais reversíveis. O ponto fulcral é a fluidoterapia IV, inicialmente para correção da desidratação com solução salina, e posteriormente para atingir uma perfusão renal ótima com fluidos hipotónicos. A manutenção com fluidos hipotónicos é adequada para prevenir a hipernatremia (DiBartola & Westropp, 2020).

A colocação de um cateter urinário é essencial para avaliar o débito urinário. Este valor deve ser entre 2-5 ml/Kg/h. Quando o valor é inferior a 2 ml/Kg/h considera-se o paciente oligúrico ou anúrico na ausência de produção urinária. Nestes pacientes é importante averiguar a possível existência de hiper-hidratação e estimular a diurese através de diuréticos osmóticos (manitol), diuréticos de ansa (furosemida), dopamina ou fenoldopam (DiBartola & Westropp, 2020).

A correção de distúrbios eletrolíticos é importante. A suplementação em potássio está indicada em hipocalemia, contudo é mais comum surgir hipercalemia, principalmente em pacientes oligo-anúricos. A hipercalemia manifesta-se com bradicardia, prolongamento do segmento P-R e aumento da amplitude dos complexos QRS no eletrocardiograma. A correção da hipercalemia é efetuada através da infusão IV de bicarbonato de sódio, principalmente em acidose metabólica, ou pela administração de glucose hipertónica 20 a 30%. As soluções hipertónicas glucosadas são preferíveis quando os níveis de cálcio total ou ionizado estão diminuídos, ou na presença de alcalose metabólica (DiBartola & Westropp, 2020).

A hiperfostatemia deve ser corrigida o quanto antes, pois potencia o agravamento das lesões renais. A normalização é efetuada pela administração de ligantes de fosfato, tais como hidróxido de alumínio e carbonato de alumínio. Estes compostos podem causar intoxicação por alumínio, cujos sintomas se assemelham à uremia (DiBartola & Westropp, 2020).

Os pacientes com uremia avançada, principalmente na presença de oligúria ou anúria, estão indicados a realizar diálise. Para tal pode proceder-se à hemodiálise (processo eficaz, mas tecnicamente exigente e dispendioso) ou à diálise peritoneal (maior disponibilidade face à hemodiálise) (DiBartola & Westropp, 2020).

O prognóstico é pior em animais com oligúria ou anúria, quer surja na apresentação ou no decorrer do tratamento (DiBartola & Westropp, 2020).

2.2.8. Neurologia

Na área da neurologia foram observados 25 casos. Conforme ilustrado na Tabela 13, a afeção com maior expressão foi a hérnia discal. Muitas destas hérnias dizem respeito a achados incidentais ao realizar TAC da coluna vertebral.

Os dois casos de polirradiculoneurite idiopática em cães foram marcantes para a estagiária. Como tal, será este o tema abordado.

Tabela 13 - Distribuição da casuística acompanhada na área de neurologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=25

Neurologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Epilepsia	1	0	1	4,0
Hérnia discal	17	0	17	68,0
Meningoencefalite necrosante	1	0	1	4,0
Paralisia do nervo facial	1	0	1	4,0
Polirradiculoneurite aguda	2	0	2	8,0
Síndrome vestibular geriátrica	1	0	1	4,0
Subluxação atlanto-axial	1	0	1	4,0
Tromboembolismo medular	1	0	1	4,0
Total	25	0	25	100

A polirradiculoneurite aguda (PA) é a polineuropatia aguda mais comum em cães. Consiste numa desordem imunomediada que afeta as raízes ventrais dos nervos espinais (neurónio motor inferior). A presença de anticorpos anti-gangliosídeos GM2 sugere uma semelhança desta afeção com a síndrome de Guillain-Barré (SGB) em humanos (Laws *et al.*, 2017; Martinez-Anton *et al.*, 2018; Taylor, 2020).

O processo imunomediado apenas é desencadeado se houver um determinado estímulo. Sabe-se que a SGB está associada a processos vacinais, agentes infecciosos (*Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, entre outros) e fatores ambientais. Na PA os potenciais estímulos associados são doença sistémica pré-existente, vacinação, infeções por *Campylobacter jejuni* ou *Toxoplasma gondii*. Contudo, raramente se consegue associar um agente causal à doença (Laws *et al.*, 2017; Martinez-Anton *et al.*, 2018; Taylor, 2020).

Os cães com PA surgem com um quadro de lesão aguda generalizada do motoneurónio inferior. Caracteriza-se por fraqueza dos membros posteriores que progride em poucos dias para tetraparesia ou tetraplegia flácida (Laws *et al.*, 2017; Martinez-Anton *et al.*, 2018; Taylor, 2020).

Numa fase inicial, em que o animal ainda é capaz de mover os membros, as reações posturais e a propriocepção continuam normais, se o seu peso for suportado. No decorrer da doença os animais desenvolvem diminuição do tônus muscular que progride para atrofia muscular e acentuada diminuição ou ausência dos reflexos espinhais dos membros. Ainda assim, continuam alerta e responsivos, capazes de beber ou comer, abanar a cauda, urinar e

defecar (Taylor, 2020). Os nervos cranianos podem ser afetados, provocando disfonia ou, raramente, paralisia bilateral do nervo facial (Martinez-Anton *et al.*, 2018).

O diagnóstico definitivo é efetuado por meio da análise histopatológica de biópsia das raízes nervosas. Contudo, este procedimento raramente é realizado. O diagnóstico presuntivo é determinado através do historial, sinais clínicos e exame neurológico do paciente. Neste processo é importante descartar outras doenças que também originam um quadro de lesão aguda generalizada do motoneurónio inferior (Laws *et al.*, 2017).

Os diagnósticos diferenciais são paralisia por picada de carraça, botulismo e *miastenia gravis* na forma aguda fulminante. A PA diferencia-se destas afeções, principalmente, pela existência de hiperestesia e ausência de disfagia. Além disso, a eletromiografia realizada após os seis dias de doença demonstra uma deservação difusa compatível com PA (Taylor, 2020).

Numa fase progressiva da doença, o tratamento baseia-se na monitorização respiratória, alternar o decúbito regularmente e garantir a nutrição do animal. Quando estabilizado, entre cinco a dez dias, o animal pode ir para casa continuando o tratamento de suporte. Idealmente deve permanecer numa superfície maleável, de modo a evitar feridas de decúbito. A administração de imunoglobulina humana IV pode agilizar a recuperação (Taylor, 2020).

O prognóstico de cães com PA é favorável. Geralmente recuperam função motora totalmente em três a quatro semanas, contudo, em casos mais severos, pode prolongar-se até aos seis meses ou nunca atingir a recuperação total (Taylor, 2020).

2.2.9. Odontoestomatologia

Na área da odontoestomatologia foram registadas 27 ocorrências, o que corresponde a 3,3% da casuística da clínica médica. Como apresentado na Tabela 14, a doença periodontal foi a afeção mais prevalente com 48,1% dos casos registados nesta área médica. No grupo dos animais exóticos, as afeções foram observadas em chinchilas e num porquinho-da-Índia. Tendo em conta a elevada prevalência e a desvalorização da doença periodontal por parte dos tutores, este será o tema abordado.

Tabela 14 - Distribuição da casuística acompanhada na área da odontoestomatologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=27

Odontoestomatologia	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Abcesso odontogénico	1	1	1	3	11,1
Cáries dentárias	0	0	1	1	3,7
Doença periodontal	10	3	0	13	48,1
Epulide	2	0	0	2	7,4
Gengivoestomatite crónica felina	0	4	0	4	14,8
Sobrecrescimento dentário	0	0	2	2	7,4
Úlceras orais	0	2	0	2	7,4
Total	13	10	4	27	100

A doença periodontal (DP) é das afeções mais frequentes nos animais de companhia. Define-se pela inflamação do periodonto, isto é, dos tecidos responsáveis por suportar o dente. Esta afeção pode ser dividida em duas fases, a gengivite e a periodontite. A gengivite caracteriza-se pela inflamação da gengiva e indução da placa bacteriana. Nesta fase inicial o processo é reversível e preventivo. Na periodontite surge inflamação do periodonto e destruição do ligamento periodontal, cimento e osso alveolar, resultando na perda de suporte do dente. Esta última fase é irreversível, mas estabilizável quando detetada atempadamente (Bellows *et al.*, 2019; Wallis e Holcombe, 2020).

A formação da placa bacteriana tem início com a adesão das glicoproteínas salivares à superfície dentária, formando uma película. Esta película permite a adesão bacteriana e, posteriormente a maturação da placa. A placa, ao mineralizar, origina cálculos, também designado de tártaro. Este, por sua vez, proporciona uma superfície porosa para adesão de nova placa. A resposta imunitária exagerada a este processo resulta em danos ainda mais acentuados, o que agrava a doença (Wallis & Holcombe, 2020).

Consoante a evolução da doença periodontal, os animais surgem com sintomas mais ou menos exuberantes. Inicialmente há halitose, podendo haver ou não desconforto. Posteriormente apresentam dor, que se manifesta em perda de peso, agressividade e comportamento anormal ao comer, sangramento gengival ou esfregar a cabeça repetidamente. Também se podem observar abscessos ou úlceras periodontais, mobilidade e/ou perda dentária e, em raças pequenas, perda de osso alveolar que resulta em fratura mandibular (Wallis & Holcombe, 2020).

Tabela 15 – Tratamento a instituir na doença periodontal consoante o estágio da doença.
Adaptado de Bellows *et al.* 2019

Estádio	Descrição	Tratamento
Estádio 1	Gengivite	Raspagem, polimento e irrigação dentária; Cuidado dentífrico em casa.
Estádio 2	DP inicial com menos de 25% de perda de suporte dentário	Raspagem dentária e subgengival, polimento e irrigação dentária; aplicação local de antimicrobianos; Cuidado dentífrico em casa.
Estádio 3	DP moderada com 25% a 50% de perda do suporte dentário	Cirurgia periodontal apenas se houver cuidado dentífrico em casa: alisamento radicular e aplicação local de antimicrobianos ou tratamento periodontal avançado; Extração dentária quando não há higiene oral em casa.
Estádio 4	DP severa com mais de 50% de perda do suporte dentário	Cirurgia periodontal ou de extração: resseção óssea e outros procedimentos suplementares; Manter cuidados de higiene oral em casa.

A prevenção da doença periodontal assenta na higiene oral regular e adequada por meio de processos mecânicos, químicos ou da combinação de ambos (Wallis & Holcombe, 2020). Os produtos existentes no mercado que permitem esta higiene incluem escovas dentífricas e pastas de dentes, alimentação dentífrica, elixires orais, suplementos dietéticos e brinquedos mastigáveis (Bellows *et al.*, 2019). Contudo, a prevenção nem sempre impede o aparecimento da doença.

Na presença de doença periodontal é necessário proceder ao tratamento adequado de acordo com o estágio da doença, tal como enuncia a Tabela 15 (Bellows *et al.*, 2019).

A saúde oral tem influência na saúde sistémica e no bem-estar animal. No caso da doença periodontal, sabe-se que a severidade da doença está associada a risco acrescido de endocardite, cardiomiopatia, hepatopatia, hepatite e falência renal crónica (Wallis & Holcombe, 2020). Posto isto, é de extrema importância a consciencialização dos tutores para uma prevenção prematura, principalmente em animais com predisposição, nomeadamente animais de porte pequeno quando adultos e raças braquicéfalas (Bellows *et al.*, 2019).

2.2.10. Oftalmologia

Na área da oftalmologia foram acompanhados 27 casos, a maioria em canídeos. A Tabela 16 apresenta as afeções acompanhadas. A conjuntivite e a úlcera da córnea foram as doenças mais observadas com oito e sete casos, respetivamente.

A afeção de maior interesse da estagiária foi o glaucoma, dado o carácter de urgência oftalmológica do caso acompanhado. Como tal, este será o tema abordado.

Tabela 16 - Distribuição da casuística acompanhada na área da oftalmologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=27

Oftalmologia	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Abcesso retrobulbar	1	0	0	1	3,7
Anoftalmia	0	1	0	1	3,7
Conjuntivite	4	3	1	8	29,6
Entrópion	1	0	0	1	3,7
Glaucoma	0	1	0	1	3,7
Hifema	1	0	0	1	3,7
Melanose ocular	0	1	0	1	3,7
Protrusão da membrana nictitante	1	1	0	2	7,4
Protrusão do globo ocular	1	2	0	3	11,1
Úlcera da córnea	6	1	0	7	25,9
Uveíte	0	1	0	1	3,7
Total	15	11	1	27	100

O glaucoma caracteriza-se pelo aumento da pressão intraocular (PIO). Este aumento de pressão induz a degeneração do nervo ótico e a consequente perda de visão. Esta afeção acomete várias espécies, sendo mais comum em canídeos do que em felídeos. Geralmente, surge em cães e gatos de meia-idade (McLellan e Teixeira, 2015; Webb, 2021).

Esta afeção pode ser classificada em primária, secundária ou congénita. O glaucoma congénito resulta de anomalias hereditárias no segmento anterior do olho, sendo raro em cães e gatos. O glaucoma primário pode advir de alterações no metabolismo bioquímico das células

da malha trabecular (glaucoma primário de ângulo aberto - GPAA) ou de alterações morfológicas no ângulo iridocorneal (glaucoma primário de ângulo fechado - GPAF). O GPAF é o glaucoma primário mais frequente em cães, associado a displasia do ligamento pectinar. Nos gatos são raros os glaucomas de origem primária (McLellan & Teixeira, 2015).

O glaucoma secundário surge em consequência de doença sistémica ou de afeção ocular que cause distúrbios nas vias de drenagem do humor aquoso. Estas afeções incluem neoplasias, uveíte, hifema, luxação da lente (mais frequente em cães) e após cirurgia de cataratas a cães (McLellan e Teixeira, 2015; Komáromy *et al.*, 2019; Wynne, 2020). Nos gatos, a maioria dos glaucomas é secundário, principalmente, a neoplasia ou a uveíte (McLellan e Teixeira, 2015).

A PIO é estabilizada pelo equilíbrio entre a produção e a drenagem de humor aquoso (HA). O HA é produzido a nível do corpo ciliar, maioritariamente por mecanismos de secreção ativa, nos quais a enzima anidrase carbónica desempenha um papel crucial. Após a produção é libertado na câmara posterior, seguindo para a câmara anterior através da pupila. Quando na câmara anterior, o HA é drenado pela via convencional ou pela via uveoescleral. A via convencional é o principal meio de drenagem. Nesta via, o HA flui para a malha trabecular a nível do ângulo iridocorneal, seguindo para o plexo venoso intraescleral que contacta com a circulação sistémica. A via uveoescleral é responsável por uma pequena porção da drenagem, sendo mais expressiva nos cães do que nos gatos (McLellan e Teixeira, 2015; Komáromy *et al.*, 2019).

Geralmente, o glaucoma é uma afeção crónica de evolução progressiva, sendo impercetível inicialmente, principalmente em gatos (Webb, 2021). Por vezes, surgem episódios agudos. A apresentação clínica varia consoante a progressão da doença e a espécie animal, sendo mais evidente em cães. Pode observar-se congestão episcleral, anisocoria associado a midríase do olho afetado, edema da córnea, hifema, buftalmia e luxação anterior da lente (no caso dos cães). No estágio final da doença ou em episódios agudos os animais podem manifestar dor intensa (McLellan e Teixeira, 2015; Wynne, 2020).

O diagnóstico de glaucoma é efetuado a partir da história clínica, sintomatologia e exame oftalmológico. Deste exame podem fazer parte a tonometria, a gonioscopia e a fundoscopia. A tonometria permite mensurar a PIO. A PIO varia consoante a espécie animal, idade, período do ciclo circadiano em que é feita a mensuração, bem como com o aparelho de medição. A gonioscopia permite classificar o glaucoma primário quanto ao ângulo iridocorneal, enquanto na fundoscopia observam-se alterações a nível do fundo do olho (McLellan & Teixeira, 2015).

A terapêutica do glaucoma incide na causa etiológica e no manejo da PIO. Este manejo é conseguido através do aumento ou modificação do mecanismo de drenagem do HA, diminuição da produção do HA ou pela combinação de ambos os métodos. A terapia a instituir pode ser médica ou cirúrgica (McLellan e Teixeira, 2015; Webb, 2021).

A terapêutica médica está indicada em glaucomas cuja etiologia seja não neoplásica. A administração farmacológica pode ser por via tópica, de preferência, ou sistémica. Em glaucomas primários ou secundários os fármacos mais utilizados são dorzolamida 2% (inibidor da anidrase carbónica) e timolol 0,5% (β -bloqueador que atua na produção de HA), contudo este

é contraindicado em doentes cardíacos e respiratórios. Latanoprost 0,005% é um análogo de prostaglandinas que aumenta a drenagem de HA pela via uveoescleral. Este pode ser usado em cães com glaucoma primário, porém é contraindicado em luxação anterior da lente (McLellan e Teixeira, 2015; Wynne, 2020). Em glaucomas primários a terapêutica médica apenas permite retardar a perda de visão (Komáromy *et al.*, 2019).

Os fármacos mais recentes demonstraram resultados mais eficazes, nomeadamente latanoprosteno bunod, no tratamento de GPAA, e netarsudil, que aumenta a drenagem de HA pela via uveoescleral, diminui a produção de HA e a pressão episcleral venosa (Komáromy *et al.*, 2019).

Em glaucomas agudos, situações urgentes, o objetivo é reduzir PIO para minimizar o risco de perda de visão. A aplicação tópica da medicação anteriormente mencionada constitui o primeiro passo da terapia. Na ausência de resposta ao tratamento tópico deve efetuar-se paracentese do humor aquoso ou tratamento endovenoso com manitol (Wynne, 2020).

A terapêutica cirúrgica a adotar depende da existência ou não de visão, dor e neoplasia. Os processos ciclodestrutivos têm como objetivo a diminuição da produção de HA através da destruição do epitélio do corpo ciliar. Estes métodos são contraindicados em glaucoma secundário a uveíte ou neoplasia, sendo mais eficazes em cães do que em gatos. A colocação de gonioimplantes é um processo filtrativo cuja finalidade é o aumento de drenagem do HA por uma via artificial. A formação de fibrose no local de saída do implante constitui a principal causa de fracasso da cirurgia. A ablação farmacológica do epitélio do corpo ciliar através de injeções intravítreas de gentamicina não é recomendada no estágio final de glaucomas nem em suspeitos de neoplasia. Este procedimento provoca opacidade da córnea, o que limita a monitorização do globo ocular e de possíveis neoplasias (McLellan e Teixeira, 2015; Webb, 2021).

A enucleação é o procedimento mais indicado quando há perda de visão irreversível ou aquando da suspeita de neoplasia intraocular. Sempre que realizada, os globos oculares devem ser enviados para histopatologia (McLellan e Teixeira, 2015; Webb, 2021).

2.2.11.Oncologia

Na área da oncologia foram registadas 79 afeções. Na Tabela 17 observa-se a casuística agrupada de acordo com a origem celular das neoplasias. As neoplasias mais observadas foram o lipoma com 13,9%, o adenoma mamário com 10,0%, hemangiossarcoma e o linfoma, ambos com 8,9% dos casos.

Nesta área, a estagiária acompanhou a progressão de um cão com insulinoma, desde o diagnóstico até ao tratamento. Por esta razão, será este o tema abordado.

Os insulinomas são neoplasias pancreáticas, geralmente malignas e funcionais. Afetam as células beta do pâncreas, sendo capazes de produzir e segregar insulina, independentemente dos níveis de glicemia. Esta hiperinsulinemia provoca hipoglicemia (Del Busto *et al.*, 2020; Cleland *et al.* 2021; Ryan *et al.*, 2021).

Tabela 17 - Distribuição da casuística acompanhada na área da oncologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=79

Oncologia			Fip		Fi	Fr (%)
			Canídeos	Felídeos		
Epitelial	Escamoso	Carcinoma das células escamosas	3	3	6	7,6
		Colesteatoma	1	0	1	1,3
	De transição	Carcinoma das células de transição da bexiga	1	1	2	2,5
		Glandular	Adenocarcinoma ovário	1	0	0
	Adenoma das células hepatóides		2	0	2	2,5
	Adenoma mamário		8	0	8	10,0
	Carcinoma mamário		3	1	4	5,0
	Carcinoma hepatocelular		2	0	2	2,5
	Carcinoma prostático		2	0	2	2,5
	Timoma linfoepitelial		1	0	1	1,3
	Ameloblastoma acantomatoso mandibular		1	0	1	1,3
	Papiloma viral		4	0	4	5,0
Mesenquimatoso	Bainha dos nervos periféricos	Sarcoma	0	1	1	1,3
	Cartilagem	Condrossarcoma	0	1	1	1,3
	Células endoteliais	Hemangiossarcoma	6	1	7	8,9
		Hemangioma cutâneo	1	0	1	1,3
		Hemangioma esplênico	3	0	3	3,8
	Melanócitos	Melanoma	1	0	1	1,3
	Osso	Osteossarcoma	2	0	2	2,5
	Tecido adiposo	Lipoma	9	2	11	13,9
Tecido fibroso	Fibrossarcoma	1	0	1	1,3	
Células Redondas	Linfócitos	Linfoma	5	2	7	8,9
	Mastócitos	Mastocitoma	6	0	6	7,6
	Histiócitos	Sarcoma histiocítico	0	1	1	1,3
Células Germinativas	Seminoma		2	0	2	2,5
Neuro-endócrino	Insulinoma		1	0	1	1,3
Total			66	13	79	100

Apesar de ser rara em cães, é a neoplasia endócrina pancreática mais comum nesta espécie e é extremamente rara em gatos. Geralmente surge em cães de meia-idade e em gatos mais velhos (Del Busto *et al.*, 2020; Gifford *et al.*, 2020; Ryan *et al.*, 2021). Esta neoplasia é das doenças endócrinas mais comuns nos furões (Johnson-Delaney, 2020).

A sintomatologia observada é variável e surge em consequência da neuroglicopenia. Os sinais clínicos incluem convulsões generalizadas ou focais, fraqueza, letargia, estupor, ataxia, colapso, alterações comportamentais e fasciculações musculares (Del Busto *et al.*, 2020). No exame neurológico pode surgir obtundação, diminuição dos reflexos flexores e ausência da resposta de ameaça (Ryan *et al.*, 2021).

O diagnóstico é baseado na anamnese, sinais clínicos e no registo de episódios de hipoglicemia associados a níveis de insulina normais ou acima dos valores de referência (Ryan *et al.*, 2021). O rácio insulina:glucose pode ser indicativo de insulinoma, contudo alguns estudos demonstraram que este valor apenas é sugestivo em metade dos cães diagnosticados com insulinoma (Del Busto *et al.*, 2020; Cleland *et al.* 2021).

A ecografia abdominal permite localizar a massa neoplásica, no entanto apresenta uma baixa sensibilidade. A TAC constitui um meio imagiológico mais sensível na deteção da neoplasia e metástases (Ryan *et al.*, 2021). A maioria dos insulinomas está localizada num dos polos pancreáticos (Del Busto *et al.*, 2020).

Aquando do diagnóstico, cerca de 50% dos cães apresenta metástases visíveis. A maioria é detetada por meios complementares imagiológicos, sendo alguns identificados aquando da intervenção cirúrgica (Cleland *et al.* 2021; Ryan *et al.*, 2021). As localizações mais comuns das metástases incluem linfonodos regionais, fígado e pulmões (Del Busto *et al.*, 2020), podendo estas serem funcionais (Cleland *et al.*, 2021). O diagnóstico definitivo apenas é efetuado através da análise histopatológica, após intervenção cirúrgica (Del Busto *et al.*, 2020; Ryan *et al.*, 2021).

A terapêutica a adotar depende do estadiamento tumoral, das doenças concomitantes, da gravidade dos sinais clínicos e de limitações financeiras. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o estadiamento é dividido em três estágios: estágio I quando a doença é local e confinada ao pâncreas, estágio II inclui pacientes com metástases locoregionais e o estágio III quando na presença de metástase distantes. O tratamento pode ser médico ou cirúrgico, sendo este último o procedimento de referência (Del Busto *et al.*, 2020; Ryan *et al.*, 2021).

A intervenção cirúrgica está indicada em pacientes de estágio I, sendo que alguns autores defendem o benefício cirúrgico em pacientes de estágio II. A terapia cirúrgica consiste na pancreatectomia parcial. Se diagnosticada doença metastática ou na suspeita de tal aquando da cirurgia por observação dos linfonodos locais ou de nódulos anormais no fígado deve realizar-se exérese dos mesmos e análise histopatológica. As principais complicações incluem hiperglicemia (transitória ou persistente), hipoglicemia (transitória ou persistente), pancreatite e síndrome de resposta inflamatória sistémica (Del Busto *et al.*, 2020; Cleland *et al.* 2021; Ryan *et al.*, 2021).

A hiperglicemia transitória, associada à atrofia das células beta das ilhotas de Langerhans, é controlada com a administração de insulina de ação prolongada. (Del Busto *et al.*, 2020). A diabetes *mellitus* (hiperglicemia persistente) surge como complicação cirúrgica em 12 a 20% dos cães, sendo necessário administração de insulina exógena. A pancreatite é uma complicação pós-cirúrgica com incidências muito variáveis entre estudos. A hipoglicemia pós-cirúrgica, transitória ou persistente, necessita de maneio médico. A hipoglicemia persistente indica a

permanência da doença por excisão incompleta da neoplasia ou pela existência de metástases funcionais não identificadas ou não removidas. Neste caso, tem de ser implementada terapêutica médica (Del Busto *et al.*, 2020; Cleland *et al.* 2021; Ryan *et al.*, 2021).

A terapêutica paliativa está indicada em pacientes que não são candidatos a resolução cirúrgica, quando os sinais clínicos se mantêm após a cirurgia ou perante recidiva. Esta terapêutica consiste numa dieta adequada, restrição de exercício físico e implementação de tratamento médico. As refeições devem ser frequentes e em pequena quantidade, com proporções grandes de carboidratos complexos, fibra e gordura, evitando-se açúcares simples (Alonso-Miguel *et al.*, 2021; Ryan *et al.*, 2021). A terapêutica medicamentosa inclui a administração de glucocorticóides, hiperglicemiantes (diazóxido) e análogos da somatostatina (octreotido). Estes últimos inibem a segregação de insulina e glucagon, permitindo normalizar a glicemia (Ryan *et al.*, 2021). Outras medicações a ponderar são estreptozotocina (hiperglicimante) e toceranib. Este último apresenta benefícios ao ser associado à terapia medicamentosa convencional (Alonso-Miguel *et al.*, 2021).

Aquando de um episódio agudo de hipoglicemia, a administração IV de dextrose ou a infusão contínua de glucagon permitem regularizar a glicemia. Contudo, a administração em excesso pode provocar um aumento da produção de insulina pelas células não neoplásicas, agravando a hipoglicemia (Ryan *et al.*, 2021).

O prognóstico é mais favorável em animais em estágio I e em pacientes submetidos a cirurgia. A hiperglicemia transitória demonstrou ser um fator de prognóstico positivo, enquanto episódios hipoglicémicos pós-cirúrgicos repetitivos são um fator negativo (Del Busto *et al.*, 2020). A associação de toceranib ao tratamento convencional aumentou a esperança média de vida, quando equiparado ao tratamento convencional (Alonso-Miguel *et al.*, 2021).

2.2.12. Ortopedia

A área da ortopedia foi uma das áreas médicas com mais casuística, com 102 afeções observadas. Na Tabela 18 verifica-se que as fraturas foram o grupo de afeções mais frequentes, com 57 casos (55,9%), destacando as fraturas de fémur e de tibia e fíbula, ambos com 9,8%. O segundo grupo com mais registos foi o grupo das luxações, com 19,6% dos casos acompanhados. Neste último, a luxação coxo-femoral apresenta, também, 9,8% dos casos.

Uma das causas mais comuns de claudicação dos membros posteriores em cães é a rotura do ligamento cruzado cranial (LCCr). Este ligamento é fundamental para a estabilização da articulação do joelho. A rotura do LCCr resulta na destabilização da referida articulação e a formação de osteoartrite (Nanda e Hans, 2019; Spinella *et al.* 2021).

A etiopatogenia do processo de rotura não é exatamente conhecida. Pode surgir em consequência de um evento traumático ou em resultado de doença degenerativa do joelho (Nanda e Hans, 2019; Spinella *et al.* 2021). A inflamação do joelho despoleta alterações a nível da composição do LCCr. Estas alterações afetam a elasticidade e resistência do ligamento,

tornando-o mais suscetível à rotura. Outras hipóteses sugerem uma maior suscetibilidade do LCCr devido à desregulação no processo de síntese e degradação do colagénio ou à presença de colagénio tipo II e III em quantidades superiores ao colagénio tipo I (Spinella *et al.*, 2021).

Tabela 18 - Distribuição da casuística acompanhada na área da ortopedia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=102

Ortopedia		Fip		Fi	Fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Artrite imunomediada		1	0	1	1,0
Displasia	Coxofemoral	5	1	6	5,9
	Temporo-mandibular	1	0	1	1,0
Fratura	Carpo	1	0	1	1,0
	Costelas	1	3	4	3,9
	Escápula	1	0	1	1,0
	Falange	0	1	1	1,0
	Fémur	5	5	10	9,8
	Frontal	1	0	1	1,0
	Íleo	3	1	4	3,9
	Intra-articular do cotovelo	2	0	2	2,0
	Ísquio	4	0	4	3,9
	Mandibular	2	1	3	2,9
	Metacarpo / metatarso	3	2	5	4,9
	Púbis	2	0	2	2,0
	Rádio e ulna	3	1	4	3,9
	Tíbia e fíbula	4	6	10	9,8
	Úmero	1	1	2	2,0
	Vértebra	2	1	3	2,9
Total de fraturas		35	22	57	55,9
Hemivértebra		1	0	1	1,0
Luxação	Cotovelo	1	0	1	1,0
	Coxofemoral	6	4	10	9,8
	Falange	1	0	1	1,0
	Medial da patela	3	0	3	2,9
	Medial do ombro	1	0	1	1,0
	Sacro-ílfaca	3	1	4	3,9
Total de luxações		19	6	20	19,6
Necrose assética da cabeça do fémur		2	0	2	2,0
Osteoartrite		6	0	6	5,9
Poliartrite imunomediada		1	0	1	1,0
Rotura do ligamento cruzado cranial		7	0	7	6,9
Total		74	28	102	100

A rotura do LCCr acomete, principalmente, canídeos de porte grande ou com excesso de peso que foram sujeitos a castração (Spinella *et al.*, 2021). A idade ao diagnóstico varia bastante, entre os dois e os dez anos, sendo tendencialmente maior em cães de raças pequenas (Brioschi & Arthurs, 2021). Nas raças Labrador e Terra Nova foi detetado a presença de polimorfismo de nucleótido único que afeta os genes responsáveis pela força e estrutura do LCCr, tornando-o mais suscetível. Outros fatores predisponentes à rotura do ligamento incluem a alta inclinação do plateau tibial, baixa depressão do sulco intercondilar, hiperextensão dos membros pélvicos e cães com joelhos valgos (Spinella *et al.*, 2021).

O quadro clínico varia com a apresentação clínica. Em lesões agudas observa-se uma repentina claudicação sem apoio ou com apoio parcial do membro afetado. Nas lesões crônicas, os cães surgem com claudicação crônica, mas com apoio do membro. Em contrapartida, cães com rotura parcial tendem a desenvolver claudicação ligeira após o exercício físico, mas que melhora com descanso (Nanda e Hans, 2019; Spinella *et al.*, 2021).

A história clínica e o exame ortopédico em marcha são indicativos de patologia ortopédica. O diagnóstico de rotura do LCCr é efetuado através do exame físico da articulação do joelho, sendo comum surgir relutância à manipulação e contração muscular do membro afetado. Esta avaliação inclui a realização do teste de gaveta e do teste de compressão tibial sob sedação para que haja relaxamento muscular. Ambos os joelhos devem ser avaliados e comparados. Em casos de rotura crônica pode observar-se atrofia muscular do membro afetado, crepitação do joelho e aumento medial da superfície articular por formação de osteófitos. Em roturas parciais do ligamento, os testes de gaveta e de compressão tibial geralmente não apresentam movimento, verificando-se apenas dor e hiperextensão articular (Schulz *et al.*, 2019).

Na radiografia pode observar-se a formação de osteófitos ao longo da crista da tróclea, na superfície caudal do plateau tibial e do polo distal da tibia. Estas formações ósseas são indicativas de rotura do LCCr, contudo devem ser descartadas outras lesões. Outro meio imagiológico de diagnóstico é a artroscopia ao joelho. Através deste é possível visualizar o LCCr e verificar a sua aparência e integridade (Schulz *et al.*, 2019).

A terapêutica a adotar deve ter em consideração fatores relativos ao paciente, à experiência do cirurgião e custos financeiros, podendo ser classificada em cirúrgica ou conservativa (Nanda & Hans, 2019). A terapêutica conservativa apenas deve ser considerada em cães pequenos com ligeira claudicação ou em cães não candidatos a cirurgia devido a comorbidades ou contenção financeira (Brioschi e Arthurs, 2021; Spinella *et al.*, 2021). Este tratamento consiste na restrição de exercício físico com perda de peso quando necessário, administração de anti-inflamatórios não esteróides durante duas a quatro semanas e suplementação com ácidos gordos (Brioschi e Arthurs, 2021).

A terapêutica cirúrgica divide-se em procedimentos de osteotomia, estabilização extracapsular e reconstrução intra-articular, estando este último em desuso. A osteotomia de nivelamento do plateau tibial (TPLO) é uma das técnicas mais usadas. A TPLO tem como objetivo neutralizar a força de cisalhamento tibiofemoral durante o suporte do peso e reestabelecer a

estabilidade articular (Nanda & Hans, 2019). Esta técnica apresenta melhores resultados quando comparada com outros procedimentos cirúrgicos, no entanto o grau de dificuldade de execução é superior, principalmente em cães pequenos, nos quais a margem de erro é muito menor. Em cães de porte pequeno (até 15kg) a sutura de estabilização extracapsular lateral representa uma técnica de baixo risco e mais econômica (Nanda e Hans, 2019; Brioschi e Arthurs, 2021).

Independentemente da terapêutica instituída, a reabilitação desempenha um papel fundamental. Tem como objetivo controlar a dor, recuperar a função articular, reforçar o core muscular e a estrutura periarticular e corrigir défices proprioceptivos. O protocolo a implementar depende da condição física do paciente, dos principais objetivos a atingir, da terapêutica adotada e do compromisso do tutor. A reabilitação pode ser iniciada no pré-operatório ou no pós-operatório, sendo crucial no tratamento conservativo (Spinella *et al.*, 2021).

Atualmente, o tratamento conservativo pode incluir algumas técnicas inovadoras. A utilização de concentrado de aspirado de medula óssea autólogo associado a plasma rico em plaquetas (PRP) é uma dessas técnicas e apresenta bons resultados em roturas parciais do LCCr (Spinella *et al.*, 2021).

2.2.13. Otorrinolaringologia

No decorrer do estágio foram acompanhados 18 casos clínicos correspondentes à área da otorrinolaringologia. Conforme a Tabela 19 exhibe, a afeção com maior representatividade foi a otite média, com três casos em canídeos e um num felídeo. O otohematoma, observado em dois canídeos, surgiu em consequência de uma otite externa não tratada atempadamente.

Tabela 19 - Distribuição da casuística acompanhada na área da otorrinolaringologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=18

Otorrinolaringologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Corpo estranho ótico	2	0	2	11,1
Corpo estranho nasal	2	0	2	11,1
Mineralização distrófica condutos auditivos externos	1	0	1	5,6
Mucocelo	1	1	2	11,1
Otite média	3	1	4	22,2
Otohematoma	2	0	2	11,1
Paralisia da laringe	2	0	2	11,1
Rinite aguda	1	1	2	11,1
Rotura timpânica	1	0	1	5,6
Total	15	3	18	100

O otohematoma é uma acumulação de líquido serosanguinolento entre a face côncava da cartilagem do pavilhão auricular e a pele deste. A patogénese não é exatamente conhecida. A origem do líquido está associada a fraturas e lacerações da cartilagem e à rotura dos vasos

sanguíneos adjacentes (O'Neill *et al.*, 2021; Perego *et al.*, 2021; Itoh *et al.*, 2022). Estas alterações podem advir de um trauma crônico na cartilagem, de processos degenerativos que fragilizam a cartilagem ou em consequência de otite externa, que intensifica episódios de prurido auricular e de sacudir a cabeça, aumentando o dano induzido à cartilagem (Perego *et al.*, 2021).

Ao exame físico observa-se tumefação flutuante na face côncava do pavilhão auricular e rubor da região. À palpação, o animal manifesta dor ou desconforto (Perego *et al.*, 2021).

Perego *et al.* (2021) demonstraram haver predisposição de otohematomas em cães mais velhos e em cães com pavilhões auriculares eretos ou semi-eretos. Estes resultados podem ser explicados com a degeneração da cartilagem associada à idade e com a falta de flexibilidade da cartilagem destes cães, comparativamente com as dos cães de orelhas pendentes. Ambos os fatores tornam as cartilagens mais suscetíveis a fraturas.

A abordagem terapêutica inicia-se com a resolução das causas subjacentes. O tratamento do otohematoma pode ser cirúrgico ou não-cirúrgico. A terapêutica não-cirúrgica consiste na aspiração do líquido e posterior injeção local de corticoesteróides ou de plasma rico em plaquetas, que acelera o processo de cicatrização. Os processos cirúrgicos têm como objetivo a drenagem e a compressão da cavidade formada pelo otohematoma após a remoção do fluido. Os principais métodos utilizados são a colocação de dreno Penrose, incisão longitudinal linear ou em forma de “S”, associadas a suturas de compressão ou penso compressivo ou o uso de laser de dióxido de carbono. Em qualquer dos tratamentos, podem ser adicionados corticoesteróides sistêmicos, consoante o caso clínico (Perego *et al.*, 2021; Itoh *et al.*, 2022).

O prognóstico depende da causa subjacente ao otohematoma e do tratamento instituído (O'Neill *et al.*, 2021; Itoh *et al.*, 2022).

2.2.14. Pneumologia

Na área da pneumologia foram acompanhados 42 casos clínicos, conforme revela a Tabela 20. A efusão pleural, a pneumonia e o pneumotórax foram as afeções com maior casuística com nove, sete e cinco casos, respetivamente. No grupo dos exóticos, o único observado nesta área foi um coelho diagnosticado com pneumonia.

Considerando a elevada casuística da efusão pleural, este será o tema abordado.

A efusão pleural define-se pela presença de líquido na cavidade torácica, entre os folhetos parietal e visceral (Hawkins, 2019). A etiologia desta afeção é variada e inclui qualquer patologia que provoque aumento da pressão hidrostática dos capilares, diminuição da pressão oncótica ou obstrução linfática (König *et al.*, 2019).

Tabela 20 - Distribuição da casuística acompanhada na área da pneumologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=42

Pneumologia	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Asma felina	0	3	0	3	7,1
Atalectasia pulmonar	1	0	0	1	2,4
Bolhas pulmonares	1	0	0	1	2,4
Broncomalacia	1	0	0	1	2,4
Bronquite crônica	1	0	0	1	2,4
Colapso bronquial	2	0	0	2	4,8
Contusão pulmonar	0	3	0	3	7,1
Edema pulmonar cardiogénico	1	1	0	2	4,8
Efusão pleural	5	4	0	9	21,4
Hemorragia pulmonar	1	0	0	1	2,4
Pneumonia	5	1	1	7	16,7
Pneumonia por aspiração	1	0	0	1	2,4
Pneumotórax	3	2	0	5	11,9
Rutura brônquica	1	0	0	1	2,4
Rutura traqueal	1	0	0	1	2,4
Síndrome obstrutivo dos braquicefalos	1	0	0	1	2,4
Traqueíte	0	1	0	1	2,4
Tromboembolismo pulmonar	1	0	0	1	2,4
Total	26	15	1	42	100

Os pacientes com efusão pleural apresentam sintomatologia respiratória em consequência da dificuldade de expansão pulmonar. Estes sinais incluem intolerância ao exercício, aumento da frequência respiratória, diminuição dos ruídos pulmonares à auscultação, dispneia e aumento da componente inspiratória face à expiratória (Hawkins, 2019).

A efusão pleural acomete cães e gatos. Nos felídeos, a maioria das efusões pleurais são bilaterais. Por esta razão, assume-se que nesta espécie haja uma comunicação entre as cavidades pleurais. Por oposição, nos canídeos reconhece-se a separação física das cavidades pleurais esquerda e direita (König *et al.*, 2019; Reetz *et al.*, 2019). As doenças que podem estar na origem de efusões pleurais são neoplasia, insuficiência cardíaca direita, hérnia diafragmática, torção de lobo pulmonar, peritonite infecciosa felina (em gatos), entre outras (Hawkins, 2019).

O líquido da efusão pleural pode ser classificado em transudado, transudado modificado, exsudado (sético e não sético) ou em formas especiais (efusões hemorrágica e quilosa) (König *et al.*, 2019). A classificação é efetuada conforme a análise citológica (concentração das proteínas totais, células nucleadas totais, diferenciação celular e presença de eritrócitos) e a análise bioquímica da efusão (glucose, triglicéridos, entre outros) (Alonso *et al.* 2021). A determinação do tipo de efusão permite auxiliar na identificação da etiologia (König *et al.*, 2019). Por exemplo, transudados podem ter etiologia em insuficiência cardíaca direita e hérnia

diafragmática, entre outros, mas a hérnia diafragmática também pode causar exsudados não sépticos. Enquanto a neoplasia pode originar vários tipos de efusões pleurais (Hawkins, 2019).

O diagnóstico é efetuado através de radiografia e/ou ecografia torácica, em pacientes estáveis, ou por toracocentese inicial, quando os animais estão em stress respiratório (König *et al.*, 2019). A realização de TAC também permite diagnosticar efusão pleural, bem como identificar alterações a nível da cavidade torácica e, assim, determinar a etiologia. A identificação de espessamento nodular diafragmático, nódulos costo-pleurais ou pulmonares em pacientes velhos, é indicativo de neoplasia pleural (Reetz *et al.*, 2019).

Após confirmação de efusão pleural, deve proceder-se à toracocentese para remover o líquido da cavidade pleural. Contudo, este procedimento está contraindicado em animais com hemotórax agudo. Posteriormente à toracocentese, a realização de radiografia e/ou ecografia torácica é aconselhada para pesquisa de possível etiologia, tais como doença cardíaca, neoplasia torácica e hérnia diafragmática. Na ausência de uma etiologia, e após execução dos meios imagiológicos, pode ser necessário recorrer à toracoscopia ou toracotomia para visualização da cavidade torácica (Hawkins, 2019).

A terapêutica da efusão pleural consiste na terapêutica da causa subjacente. Por esta razão, é importante identificar a etiologia. No diagnóstico adjacente à efusão deve ser considerado a idade, temperatura corporal, enzimas hepáticas, análise citológica e bioquímica da efusão pleural, bem como as descobertas imagiológicas (König *et al.*, 2019).

2.2.15.Terriogenologia e Neonatologia

Na área da terriogenologia e neonatologia foram identificadas 47 afeções, sendo a grande maioria diagnosticada em canídeos, tal como demonstra a Tabela 21. As doenças mais observadas foram a piómetra e a hiperplasia benigna da próstata com 34,0% e 10,6% dos casos, respetivamente.

No grupo dos exóticos foram diagnosticados quistos ováricos em duas coelhas aquando da cirurgia de ovariectomia (OVH). As patologias do aparelho reprodutor são das afeções mais frequentes nestes lagomorfos, principalmente neoplasias uterinas, razão pela qual é aconselhada a OVH a fêmeas (Bertram *et al.*, 2018).

A piómetra é uma patologia comum em cadelas e gatas inteiras. Consiste numa infeção bacteriana supurativa do útero, sendo mais frequente em cadelas. Tendencialmente, desenvolve-se na fase lútea, após o estro, quando o ambiente uterino é propício ao crescimento microbiano de agentes oportunistas (Hagman, 2018). O principal agente identificado é *Escherichia coli*, capaz de produzir endotoxinas e induzir sépsis, choque e insuficiência renal (Hagman, 2018; Fiamengo *et al.*, 2020).

Tabela 21 - Distribuição da casuística acompanhada na área da teriogenologia e neonatologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=47

Teriogenologia e Neonatologia	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Criptorquidismo	4	0	0	4	8,5
Distocia fetal	3	1	0	4	8,5
Edema testicular	1	0	0	1	2,1
Herniação do corno uterino	1	0	0	1	2,1
Hidrômetra	3	0	0	3	6,4
Hiperplasia benigna da próstata	5	0	0	5	10,6
Hipocalcemia puerperal	2	0	0	2	4,3
Meromelia	0	1	0	1	2,1
Piômetra	12	4	0	16	34,0
Priapismo	1	0	0	1	2,1
Pseudogestação	3	0	0	3	4,3
Quistos ováricos	0	0	2	2	6,4
Quistos prostáticos	2	0	0	2	4,3
Torção uterina	1	0	0	1	2,1
Vaginite	1	0	0	1	2,1
Total	39	6	2	47	100

Por vezes o fluido acumulado no útero é estéril, podendo ser designado de hidrômetra, mucômetra, hematômetra ou piômetra, consoante o tipo de fluido presente (Hagman, 2018).

As fêmeas podem apresentar corrimento vaginal mucopurulento quando a cérvix permanece aberto (piômetra aberta) ou não apresentar qualquer corrimento devido à cérvix fechada (piômetra fechada). Outros sinais clínicos frequentes incluem letargia, polidipsia e poliúria, inapetência, taquipneia, taquicardia e dor abdominal à palpação. A doença sistêmica tende a ser mais severa em piômetra fechadas (Hagman, 2018).

A maioria das piômetras é facilmente diagnosticada na presença de corrimento vaginal mucopurulento e restante sintomatologia. Contudo, para um correto diagnóstico, deve ser realizada ecografia abdominal, na qual se identifica e avalia a distensão uterina. A ecografia permite ainda identificar líquido livre abdominal ou outros indícios de peritonite (Hagman, 2018).

A terapêutica de eleição é a cirurgia, através da OVH. Este é o procedimento mais seguro e eficaz, garantindo-se que o paciente não volta a desenvolver piômetra. Contudo, em cadelas e gatas que não podem ser submetidas a cirurgia por risco anestésico elevado está indicado o tratamento médico. O manejo médico tem como objetivo minimizar os efeitos da progesterona, eliminar a infecção uterina, relaxar o cérvix e expulsar o conteúdo intraluminal. Este tratamento pode, também, ser instituído em fêmeas reprodutoras jovens, no entanto é recomendada a reprodução nos seguintes ciclos éstricos para evitar recorrência de piômetra (Hagman, 2018).

2.2.16.Toxicologia

Na área da toxicologia foram reportadas 14 afeções, 12 das quais em canídeos e apenas duas em felídeos, tal como apresentado na Tabela 22. A afeção mais observada foi a intoxicação por pesticidas e por dicumarínicos, ambos com 21,4% dos casos. A intoxicação por pesticidas não foi diagnosticada laboratorialmente, sendo apenas o diagnóstico mais plausível com base na anamnese, na sintomatologia e na resposta ao tratamento. A exposição a herbicida foi a suspeita em dois dos casos, enquanto um dos canídeos a suspeita foi de ingestão de moluscicidas.

A intoxicação por presumível estupefaciente ocorreu num canídeo que se apresentou com tremores, ligeira ataxia, hiperreatividade e vocalização excessiva, com midríase e sialorreia. Devido aos sintomas suspeitou-se da ingestão de tetraidrocanabinol.

Tabela 22 - Distribuição da casuística acompanhada na área da toxicologia, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=14

Toxicologia	Fip		Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Bufotoxina	1	0	1	7,1
Dicumarínico	3	0	3	21,4
Hipoclorito de sódio	1	0	1	7,1
Ingestão acidental de corticoesteróides	1	0	1	7,1
Neurotoxinas contidas em bivalves	1	0	1	7,1
Paracetamol	0	1	1	7,1
Pesticida	2	1	3	21,4
Suspeita de estupefaciente	1	0	1	7,1
Teobromina	2	0	2	14,3
Total	12	2	14	100

O paracetamol ou acetaminofeno é um não opióide sintético muito utilizado na medicina humana com efeito antipirético e analgésico. Em medicina veterinária é usado como analgésico em cães na dose de 10 a 15 mg/kg a cada oito a doze horas, não existindo dose terapêutica para gatos. Contudo, a administração indevida ou a ingestão acidental de acetaminofeno resulta, muitas vezes, em episódios de toxicidade em cães e gatos (Thomer e King, 2018; Sidhu *et al.*, 2021).

A metabolização do acetaminofeno ocorre no fígado através de diversas vias. No cão a principal via é a glucuronidação seguida da sulfatação. No caso dos gatos, a metabolização ocorre principalmente pela via da sulfatação, uma vez que estes apresentam uma deficiência enzimática essencial na via da glucuronidação (Thomer e King, 2018; Sidhu *et al.*, 2021). Ambos os processos originam metabolitos não tóxicos, posteriormente excretados na urina. Contudo, quando estas vias ficam saturadas, a metabolização é efetuada pelas oxidases do citocromo

p450, da qual resultam metabolitos tóxicos. Por ação da glutathione, estes metabolitos são convertidos em produtos não tóxicos ao organismo (Thomer & King, 2018).

A utilização anormalmente elevada de glutathione conduz à sua diminuição abrupta das reservas do organismo. Este decréscimo impossibilita a conversão dos metabolitos tóxicos em não tóxicos, causando necrose dos hepatócitos e hepatotoxicidade. Adicionalmente, a depleção de glutathione provoca metaemoglobinemia em cães e anemia com presença de corpos de Heinz em gatos devido à sua suscetibilidade ao stress oxidativo (Thomer e King, 2018; Steagall, 2020).

Em episódios de toxicidade por acetaminofeno os animais podem surgir com depressão, letargia, vômitos, anorexia, icterícia, cianose, hipotermia ou hipertermia, taquipneia e taquicardia, edema da face e dos membros (Thomer e King, 2018; Sidhu *et al.*, 2021). As análises sanguíneas indicam aumento da ALT e da bilirrubina total e diminuição sérica da albumina e do colesterol. Nos gatos surge ainda aumento da AST e nos cães aumento da ALP (Thomer & King, 2018).

A terapêutica tem como objetivo diminuir a absorção de acetaminofeno, aumentar a sua eliminação, limitar a formação de metabolitos tóxicos, aumentar as reservas de glutathione e instituir tratamento de suporte. A indução da emese, em casos de ingestão recente, ou a administração de carvão ativado permitem diminuir a absorção de acetaminofeno. A administração de carvão ativado deve ser repetida, uma vez que os metabolitos não tóxicos originados reentram na circulação enterohepática (Thomer & King, 2018).

A terapêutica mais eficaz disponível atualmente é a N-acetilcisteína. A administração deste permite aumentar as reservas de glutathione, inativar metabolitos produzidos nas vias da glucuronidação e sulfatação e, nos cães, aumenta a eliminação de acetaminofeno (Thomer e King, 2018; Sidhu *et al.*, 2021). Outros tratamentos incluem a administração de ácido ascórbico ou de azul de metileno que reduzem a metaemoglobina em hemoglobina, silimarina que atua como anti-oxidante a nível hepático e a administração de antagonistas dos recetores de histamina que inibem a oxidação do citocromo p450 (Thomer & King, 2018).

O prognóstico é tanto melhor quanto mais precoce o tratamento for instituído e quanto menor a dose ingerida (Thomer & King, 2018).

2.2.17.Traumatologia e Urgência

Na Tabela 23 observam-se as 13 afeções acompanhadas na área da traumatologia e urgência. Os canídeos foram a espécie com maior número de casos registados. As afeções com mais ocorrências foram a paragem cardiorrespiratória e o politraumatismo, cada uma com cinco casos. No grupo dos exóticos observou-se uma fratura de carapaça de tartaruga, uma paragem cardiorrespiratória de um coelho e um politraumatismo de outro coelho.

A paragem cardiorrespiratória (PCR) define-se pela cessação aguda da ventilação pulmonar e da perfusão sistémica. Pode ser desencadeada por overdose anestésica, trauma, asfixia ou agravamento de doença sistémica. Quando não revertida atempadamente, a PCR resulta na morte do paciente (Boller e Fletcher, 2020; Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Tabela 23 - Distribuição da casuística acompanhada na área da traumatologia e urgência, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=13

Traumatologia e Urgência	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Fratura de carapaça	0	0	1	1	7,7
Hemoabdômen traumático	1	1	0	2	15,4
Paragem cardiorespiratória	4	0	1	5	38,5
Politraumatismo	3	1	1	5	38,5
Total	8	2	3	13	100

A reanimação cardiopulmonar (RCP) é o único tratamento capaz de evitar a morte do animal, restabelecendo a atividade cardiovascular e a respiração. O retorno da circulação espontânea é alcançado em 40% a 70% dos cães e gatos, contudo apenas uma pequena percentagem sobrevive. A taxa de sobrevivência é maior em animais cuja PCR é despoletada por overdose anestésica (Boller e Fletcher, 2020; Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Com vista a otimizar a RCP e, assim, aumentar a taxa de sobrevivência, em 2012 foram estipuladas as diretrizes de reanimação cardiopulmonar pela Campanha de Reavaliação das Práticas de Reanimação Veterinária (RECOVER) (Boller & Fletcher, 2012). Estas diretrizes informam dos procedimentos a adotar em cada fase da RCP, nomeadamente na preparação e prevenção (Mcmichael *et al.*, 2012), no suporte básico de vida (Hopper *et al.*, 2012), no suporte avançado de vida (Rozanski *et al.*, 2012), na monitorização (Brainard *et al.*, 2012) e nos cuidados pós-reanimação (Smarick *et al.*, 2012).

A primeira fase da RCP engloba a preparação da equipa por meio de formações teóricas e práticas, bem como o seu conhecimento à cerca do carro de reanimação e de tabelas cognitivas de auxílio. A prevenção assenta na identificação e monitorização de pacientes em risco de PCR, para que, em caso de paragem, haja um reconhecimento e atuação precoce (Boller e Fletcher, 2020; Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021). Qualquer animal que apresente hipovolemia ou hemorragia, hipóxia ou hipoventilação, acidose, hipercalemia ou hipocalemia, toxinas, pneumotórax de tensão, tromboembolismo ou trombose, efusão pericárdica ou trauma deve ser considerado paciente de risco de PCR (Ward *et al.*, 2021).

Pacientes em PCR, quando anestesiados, podem ser identificados por alterações a nível do dióxido de carbono expirado final (ETCO₂), no eletrocardiograma (ECG) ou na pressão arterial, enquanto em animais não anestesiados observa-se apneia e/ou de inconsciência (Boller & Fletcher, 2020).

Quando identificado um animal em PCR deve iniciar-se de imediato os cuidados básicos de suporte de vida, nomeadamente as compressões torácicas externas com o animal em decúbito lateral. O objetivo é restituir a circulação sanguínea aos tecidos. As compressões devem ser realizadas a uma profundidade de um terço a metade da largura do tórax, com uma frequência de 100 a 120 compressões por minuto, durante um ciclo de dois minutos (Boller e Fletcher, 2020; Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021).

O ponto de compressão torácico varia consoante a anatomia do animal: em cães de peito redondo, a força deve ser aplicada no ponto mais alto do tórax, enquanto em cães de peito estreito deve ser diretamente em cima do coração; cães de tórax plano devem ser colocados em decúbito dorsal e aplicada a força a meio do esterno; em gatos e cães pequenos, as compressões devem ser efetuadas diretamente sobre o coração com as duas mãos sobrepostas ou apenas com uma mão, em que a mão rodeia o esterno e comprime o coração entre o polegar e os dedos opostos (Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Após o início das compressões, a ventilação deve ser instituída o quanto antes. A colocação de tubo endotraqueal sem interrupção das compressões torácicas constitui o método ideal. O paciente deve ser ventilado a uma frequência de dez respirações por minuto com curtas inspirações. Quando este método não é possível, a ventilação pode ser garantida através da técnica boca-focinho ou a utilização de bolsa autoinflável conectada a uma máscara facial que se adapta aos tecidos. Nestes últimos procedimentos, a ventilação deve ser efetuada a cada 30 compressões, com interrupção das mesmas, seguida de duas curtas inspirações (Boller e Fletcher, 2020; Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021).

O suporte avançado de vida deve ser iniciado em simultâneo ao suporte básico, mas sem nunca o comprometer. Esta fase da RCP inclui o estabelecimento de acesso venoso ou intraósseo, a administração de fármacos, a monitorização, a desfibrilhação e a correção de desequilíbrios eletrolíticos ou défices de volume (Hoehne *et al.*, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Aquando desta etapa, as únicas monitorizações viáveis são a capnografia, para medir o ETCO_2 , e o ECG, avaliado entre cada ciclo de compressões torácicas para diagnóstico do ritmo cardíaco. Quando o ritmo cardíaco identificado é fibrilhação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso deve proceder-se à desfibrilhação do paciente. Por outro lado, na presença de assistolia ou atividade elétrica sem pulso o tratamento indicado é farmacológico (vasopressores, parassimpaticolíticos e antiarrítmicos) (Boller e Fletcher, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Os principais fármacos utilizados na RCP são vasopressores (epinefrina e vasopressina), vagolíticos (atropina) e agentes de reversão (naloxona, flumazenil e atipamezol). A epinefrina permite aumentar o *output* cardíaco e a perfusão cerebral e coronária através do aumento da resistência vascular periférica. Esta deve ser administrada em baixas doses (0,01mg/Kg a cada ciclo de RCP), podendo ser aplicadas doses altas quando a RCP é demorada. A atropina está indicada como dose única em animais bradicárdicos, uma vez que aumenta o tônus vagal. Os agentes de reversão devem ser administrados sempre que o paciente se encontra sob efeito de opióides, benzodiazepinas ou α -2-agonistas (Boller e Fletcher, 2020; Ward *et al.*, 2021).

A fluidoterapia de reanimação apenas é benéfica em pacientes hipovolémicos. Tal como na fluidoterapia, a correção de desequilíbrios eletrolíticos e metabólicos só deve ser efetuada quando os mesmos colocam em causa o retorno da circulação espontânea. A acidose metabólica severa e a hipercalemia severa surgem em consequência da RCP prolongada. Estas devem ser corrigidas através da administração de bicarbonato de sódio ou, no caso da hipercalemia, pela ministração de gluconato de cálcio (Boller e Fletcher, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Após o retorno da circulação espontânea é comum ocorrerem novas PCR's. Nesta última fase de cuidados é importante garantir a circulação sanguínea e a perfusão de órgãos vitais através da suplementação de oxigênio, ventilação contínua e fluidoterapia adequada. A monitorização intensa e a realização de exames complementares como a gasometria e hemograma permitem identificar e reverter rapidamente alterações eletrolíticas, metabólicas, hemodinâmicas, de oxigenação ou de ventilação (Boller e Fletcher, 2020; Ward *et al.*, 2021).

Na recuperação pós-PCR é comum surgir edema cerebral. Os animais apresentam reflexos cranianos anormais, níveis de consciência mais deprimidos e apneia persistente. O tratamento a instituir nestes casos assenta na administração de manitol ou de solução salina hipertônica. Por vezes, os pacientes apresentam convulsões, devendo estas ser tratadas com benzodiazepinas e antiepiléticos (Boller e Fletcher, 2020; Hoehne *et al.*, 2020).

As principais causas de morte em pacientes que sofreram PCR são a existência de comorbilidades, o aparecimento de lesões neurológicas associadas à hipoxia e choque. A terapia neuroprotetora, a otimização hemodinâmica e respiratória e o tratamento de comorbilidades são os pontos chave para a sobrevivência do paciente em que foi alcançado o retorno da circulação espontânea (Boller & Fletcher, 2020).

2.3. Clínica Cirúrgica

Na área da clínica cirúrgica estão contabilizados todos os procedimentos cirúrgicos que a estagiária acompanhou como ajudante, circulante ou anestesista. Nesta área foram acompanhados 274 casos, tal como apresenta a Tabela 24. A cirurgia dos tecidos moles destaca-se com 65% (n=178) dos casos acompanhados seguida da cirurgia ortopédica com 22,6% (n=45) das observações.

Tabela 24 - Casuística da clínica cirúrgica distribuída por área cirúrgica e por espécie, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=274

Área Cirúrgica	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Cirurgia dos tecidos moles	152	21	5	178	65,0
Cirurgia minimamente invasiva	12	2	0	14	5,1
Cirurgia odontológica	11	3	1	15	5,5
Cirurgia oftalmológica	2	0	0	2	0,7
Cirurgia ortopédica	45	17	0	62	22,6
Neurocirurgia	3	0	0	3	1,1
Total	225	43	6	274	100

2.3.1. Cirurgia dos Tecidos Moles

A grande diversidade de procedimentos acompanhados na área da cirurgia de tecidos moles permitiu à estagiária adquirir conhecimento nas diversas técnicas.

Os procedimentos com mais casuística foram a ovariectomia e a orquiectomia com 49 e 37 casos, respectivamente (Tabela 25). Várias foram as técnicas cirúrgicas observadas uma única vez, de destacar a lobotomia pulmonar e a pancreatectomia parcial pelo desafio cirúrgico inerente.

Tabela 25 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia de tecidos moles, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=178

Cirurgia de Tecidos Moles		Fip			Fi	Fr (%)
		Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Ablação de glândulas perianais		1	0	0	1	0,6
Ablação total do canal auditivo		0	1	0	1	0,6
Cesariana		3	1	0	4	2,2
Cistotomia		1	0	0	1	0,6
Colopexia		1	0	0	1	0,6
Drenagem de otomastoidite		1	0	0	1	0,6
Encerramento de laceração cutânea		6	0	1	7	3,9
Enterectomia		1	0	0	1	0,6
Enterotomia		2	0	0	2	1,1
Esplenectomia		4	1	0	5	2,8
Exérese	de linfonodo axilar	0	1	0	1	0,6
	de linfonodos ilíacos médios	1	0	0	1	0,6
	de linfonodos inguinais superficiais	1	0	0	1	0,6
	de lipoma	2	0	0	2	1,1
Gastropexia		7	0	0	7	3,9
Gastrotomia		5	0	0	5	2,8
Herniorrafia inguinal		2	0	0	2	1,1
Herniorrafia perineal		2	0	0	2	1,1
Herniorrafia umbilical		1	0	0	1	0,6
Laparotomia exploratória		3	0	0	3	1,7
Limpeza cirúrgica cutânea		5	0	0	5	2,8
Lobotomia pulmonar		1	0	0	1	0,6
Mastectomia		4	2	0	6	3,4
Nodullectomia cutânea		15	1	0	16	9,0
Orquiectomia		31	4	2	37	20,8
Otectomia total		0	1	0	1	0,6
Ovariectomia eletiva		41	6	2	49	27,5
Ovariectomia por piómetra		8	3	0	11	6,2
Pancreatectomia parcial		1	0	0	1	0,6
Traqueostomia		1	0	0	1	0,6
Ureterostomia escrotal		1	0	0	1	0,6
Total		152	21	5	178	100

2.3.2. Cirurgia Minimamente Invasiva

A cirurgia minimamente invasiva permite observar, com grande pormenor, as estruturas envolventes do paciente, sem provocar grandes incisões ou expor órgãos e tecidos internos durante o procedimento cirúrgico. A Tabela 26 apresenta os procedimentos acompanhados nesta área cirúrgica. A rinoscopia e a endoscopia digestiva alta foram as intervenções cirúrgicas mais observadas com 35,71% (n=5) e 28,57% (n=4) dos casos, respetivamente.

Tabela 26 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia minimamente invasiva, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=14

Endocirurgia	Fip		Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos		
Broncoscopia	1	0	1	7,14
Cistoscopia	0	1	1	7,14
Endoscopia digestiva alta	4	0	4	28,57
Vídeo-otoscopia	1	0	1	7,14
Ovarioectomia por laparoscopia	1	0	1	7,14
Rinoscopia	4	1	5	35,71
Uretrocistoscopia	1	0	1	7,14
Total	12	2	14	100

2.3.3. Cirurgia Odontológica

Na área da cirurgia odontológica foram acompanhados 15 casos, tal como evidencia a Tabela 27. O procedimento mais observado pela estagiária foi a destartarização, com 60% dos casos (n=9), tendo alguns destes sido realizados pela autora. O único procedimento observado no grupo dos exóticos diz respeito a uma odontoplastia efetuado numa chinchila.

Tabela 27 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia odontológica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=15

Cirurgia Odontológica	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Destartarização	7	2	0	9	60,0
Extração dentária	4	1	0	5	33,3
Odontoplastia	0	0	1	1	6,7
Total	11	3	1	15	100,0

2.3.4. Cirurgia Oftalmológica

A Tabela 28 expõe os únicos dois casos observados na área da cirurgia oftalmológica, ambos realizados em cães. A enucleação foi efetuada por suspeita de neoplasia intraocular, posteriormente confirmada. A blefaroplastia executada permitiu a resolução de um entrópio.

Tabela 28 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia oftalmológica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=2

Cirurgia Oftalmológica	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Blefaroplastia	1	0	1	50
Enucleação	1	0	1	50
Total	2	0	2	100

2.3.5. Cirurgia Ortopédica

Na área da cirurgia ortopédica o procedimento mais acompanhado foi a artroplastia de excisão de cabeça e colo femoral, com 12 casos, oito em cães e quatro em gatos, como expõe a Tabela 29. Além deste, a osteossíntese de fêmur e tíbia foram as cirurgias mais observadas, com dez e sete casos, respectivamente.

Tabela 29 - Distribuição da casuística acompanhada na área da cirurgia ortopédica, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=62

Cirurgia Ortopédica		Fip		Fi	Fr (%)
		Canídeos	Felídeos		
Amputação de membro	Anterior	2	0	2	3,23
	Posterior	1	1	2	3,23
Artrodese do carpo		1	0	1	1,61
Artroplastia de excisão da cabeça e colo femoral		8	4	12	19,35
Ligamentoplastia		0	1	1	1,61
Mandibulectomia		1	0	1	1,61
Osteossíntese	de escápula	1	0	1	1,61
	de fêmur	5	5	10	16,13
	de íleo	3	0	3	4,84
	de metacarpo	3	1	4	6,45
	de rádio/ulna	3	0	3	4,84
	mandibular	2	0	2	3,23
	de tíbia	3	4	7	11,29
	do cotovelo	1	0	1	1,61
Remoção de cavilha intramedular		3	1	4	6,45
Remoção de placa		4	0	4	6,45
Resolução cirúrgica de luxação do cotovelo		1	0	1	1,61
TPLO		2	0	2	3,23
Trocleoplastia		1	0	1	1,61
Total		45	17	62	100

2.3.6. Neurocirurgia

Na área da neurocirurgia apenas foi observada uma técnica cirúrgica, a hemilaminectomia. Este procedimento foi realizado em três canídeos.

2.4. Procedimentos Médicos e Outros Exames Complementares

No decorrer do estágio curricular, a autora acompanhou diversos procedimentos médicos e outros exames complementares. Aqueles que eram realizados ou acompanhados com elevada frequência não foram contabilizados para efeitos de casuística, tais como ecografias, radiografias, hemogramas, entre outros.

Os exames complementares de diagnóstico e os procedimentos médicos de maior interesse para a estagiária estão apresentados nas Tabela 30 e Tabela 31, respetivamente. O principal exame complementar de diagnóstico observado foi a TAC, com 62,9% dos casos (n=61), efetuada em diversas regiões anatómicas. Quanto aos procedimentos médicos, o mais representativo foi o acompanhamento em sessões de quimioterapia seguido da realização de enemas, com sete e seis casos, respetivamente.

Tabela 30 - Distribuição da casuística acompanhada nos exames complementares de diagnóstico, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=97

Exames Complementares de Diagnóstico	Fip			Fi	Fr (%)
	Canídeos	Felídeos	Exóticos		
Biópsia de pele	8	3	0	11	11,3
Colheita de LCR*	1	0	0	1	1,0
PAFF/ PAF*	16	3	0	19	19,6
Raspagem cutânea	2	0	1	3	3,1
TAC*	53	7	1	61	62,9
Teste de estimulação com ACTH*	2	0	0	2	2,1
Total	82	13	2	97	100

*Legenda: LCR – líquido cefalorraquidiano; ACTH – hormona adenocorticotrófica; PAFF/ PAF – punção aspirativa com agulha fina/ punção com agulha fina; TAC – tomografia axial computadorizada

Tabela 31 - Distribuição da casuística acompanhada em procedimentos médicos, expressa em frequência por espécie (Fip), frequência absoluta (Fi) e frequência relativa (Fr %), n=29

Procedimentos Médicos	Fip Canídeos	Fip Felídeos	Fi	Fr (%)
Administração intraarticular de PRP*	3	0	3	10,34
Abdominocentese	0	1	1	3,45
Colocação de dreno penrose	2	3	5	17,24
Colocação de sonda esofágica	1	3	4	13,79
Enema	2	4	6	20,69
Quimioterapia	7	0	7	24,14
Toracocentese	2	1	3	10,34
Total	17	12	29	100

*Legenda: PRP – plasma rico em plaquetas

III. Monografia: Hemangiossarcoma canino e felino

1. Introdução

A área clínica da oncologia desempenha um papel cada vez mais importante na medicina veterinária. A melhoria nos cuidados de saúde prestados aos animais de companhia e a crescente preocupação por parte dos tutores têm promovido um aumento da esperança média de vida destes animais. Associado à maior longevidade surge uma maior prevalência de doenças neoplásicas, sendo estas a principal causa de morbilidade e mortalidade (Vail *et al.*, 2020).

As neoplasias caracterizam-se por um crescimento e proliferação celular desregulado, podendo ser classificadas como benignas ou malignas. O crescimento tumoral resulta da acumulação de alterações no genoma, nomeadamente no ácido desoxirribonucleico (ADN). As alterações no ADN podem ser causadas por fatores internos (mutações genéticas, defeitos na replicação celular ou falha na correção de anomalias) ou por fatores externos (vírus, químicos mutagénicos ou radiação). Independentemente da causa da alteração genómica, o risco de replicação tumoral aumenta com o avançar da idade. Esta correlação é ainda mais forte na espécie canina (Modiano & Kim, 2020).

O hemangiossarcoma (HSA), também designado de hemangioendotelioma maligno, é uma neoplasia maligna, de carácter bastante agressivo. O tumor tem origem em células pluripotentes da medula óssea, que se diferenciam em células da linha endotelial (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021). O HSA apresenta especial interesse em medicina veterinária devido ao mau prognóstico, principalmente em cães. No âmbito da medicina humana, o HSA em animais é investigado pela sua semelhança com o angiossarcoma humano (Griffin *et al.*, 2021).

De acordo com a localização tumoral, o HSA apresenta diferentes comportamentos e, consequentemente, diferentes prognósticos e protocolos terapêuticos. Assim, pode ser classificado como HSA visceral, de disseminação sistémica rápida e pior prognóstico, ou HSA não visceral, de prognóstico mais favorável (Mullin & Clifford, 2019; Griffin *et al.*, 2021).

O elevado número de animais diagnosticados com hemangiossarcoma durante o estágio e o desfecho letal de alguns deles, suscitaram o interesse da autora por esta doença. Deste modo, este documento tem como objetivo compilar a informação mais atual relativa a esta neoplasia, principalmente no que diz respeito aos protocolos terapêuticos e prognósticos.

2. Epidemiologia e Incidência

O hemangiossarcoma acomete mais frequentemente os cães, do que qualquer outra espécie animal, correspondendo a 2% das neoplasias diagnosticadas nesta espécie (Mullin & Clifford, 2019). Nos cães, o HSA abrange menos de 5% das neoplasias dérmicas e, aproximadamente, 50% das neoplasias esplénicas (Griffin *et al.*, 2021). Das neoplasias esplénicas roturadas, cerca de dois terços são malignas, e destas, aproximadamente, dois terços dizem respeito a hemangiossarcoma (Mullin & Clifford, 2019; Mullin & Clifford, 2020).

Esta neoplasia acomete, maioritariamente, cães de meia-idade a geriátricos (Griffin *et al.*, 2021). Todavia, por vezes surgem ocasionalmente casos em animais jovens (Yoon *et al.*, 2014). Além da idade, parece haver uma ligeira predisposição para o género masculino. As raças *Labrador Retriever*, *Golden Retriever* e Pastor Alemão surgem sobre-representadas em vários estudos (Hart *et al.*, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

Apesar de menos comum, o HSA também é diagnosticado em gatos, representando menos de 2% da totalidade das neoplasias nesta espécie. Acomete, geralmente, gatos seniores, sem predisposição racial conhecida (Griffin *et al.*, 2021). Ao contrário do que ocorre na espécie canina, a maioria dos diagnósticos em gatos são referentes a hemangiossarcoma não visceral (Johannes *et al.*, 2007).

Muito raramente, surgem casos descritos em furões, cavalos, ruminantes domésticos, peixes, aves, répteis e humanos. Nos humanos a neoplasia é designada de angiossarcoma (Schultheiss, 2004; Kline *et al.*, 2016; Shoemaker *et al.*, 2016; Nakamura & Tsukahara, 2019).

3. Etiologia e Fatores de Risco

Os primeiros casos de HSA canino descritos surgiram entre 1950 e 1960. Apesar dos diversos estudos efetuados desde então, a etiologia do hemangiossarcoma continua incerta (Mullin & Clifford, 2019). Num estudo recente, Carnio *et al.* (2020), não identificaram fatores de risco alimentares ou ambientais. Contudo, confirmaram a existência de alguns fatores de risco, nomeadamente fatores genéticos, fatores hormonais e a exposição a radiação ultravioleta (UV), anteriormente já identificados (Mullin & Clifford, 2019; Mullin & Clifford, 2020).

3.1. Fatores genéticos

Ao longo dos anos, foram vários os estudos genéticos que abordaram o HSA canino. Uma das primeiras alterações a ser identificada diz respeito a mutações no gene que codifica a proteína homóloga da fosfatase e tensina (PTEN) por Dickerson *et al.* (2005). Este gene possui ação de supressão tumoral através da sua ação enzimática capaz de regular a proliferação celular, induzir a apoptose, inibir a angiogénese e a migração celular (Dickerson *et al.*, 2005).

O PTEN é um gene oncosupressor que atua na via fosfatidilinositol 3-quinase/ proteína quinase b (PI3K/AKT/mTOR). Esta via é responsável pela transdução do sinal que leva à proliferação, sobrevivência, diferenciação e regulação do metabolismo e imunidade celular (Megquier *et al.*, 2019). O gene PTEN intervém na desfosforilação do fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP-3) em fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP-2). Os baixos níveis de PIP-3 no citoplasma intracelular não ativam a via PI3K/AKT/mTOR, desencadeando-se a apoptose celular (Sarver *et al.*, 2023). Alterações no gene PTEN inativam a sua função o que aciona a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR e a consequente proliferação celular (Dickerson *et al.*, 2005).

Contudo, estudos mais recentes sugerem uma maior incidência de mutações noutros genes comparativamente com o gene PTEN. Destacando o gene oncosupressor tumoral p53 (TP53), o gene da subunidade catalítica alfa fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase (PIK3CA), o

gene homólogo do neuroblastoma viral RAS (NRAS) e o gene inibidor da quinase dependente da ciclina (CDKN2A) (Wang *et al.*, 2017; Megquier *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020; Alsaihati *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2021; Wong *et al.*, 2022).

Tal como o gene PTEN, o gene PIK3CA atua na via PI3K/AKT/mTOR. As mutações no gene PIK3CA ocorrem, maioritariamente, na posição do aminoácido 1047. Estas mutações aumentam a atividade catalítica da via PI3K/AKT/mTOR, permitindo a proliferação celular (Megquier *et al.*, 2019; Kim, 2020).

O gene TP53 é responsável por codificar a proteína p53. Esta proteína está envolvida em diversos processos celulares: controlo do ciclo celular, senescência e apoptose, diferenciação e desenvolvimento, reparação do DNA e manutenção da estabilidade genómica. A mutação neste gene pode resultar num crescimento celular descontrolado, principalmente de células cancerígenas (García-Iglesias *et al.*, 2020).

O oncogene NRAS é responsável por codificar a proteína Ras, envolvida na ativação das enzimas hidrólases do nucleótido guanosina trifosfato (GTPases). Estas enzimas estão envolvidas em vias responsáveis pela proliferação e regulação celular. Mutações no gene NRAS podem permitir a proliferação e crescimento celular desregulado, aumentando a possibilidade de uma oncogénese (Wang *et al.*, 2020; Pimentel *et al.*, 2023).

O gene CDKN2A é um oncosupressor que atua no controlo do ciclo celular, nomeadamente nas fases G1 e S. Alterações neste gene estão associadas a processos tumorais e metástases (Wong *et al.*, 2022; Pimentel *et al.*, 2023).

Além dos genes referidos acima, também foram identificadas mutações nos genes do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e nos oncogenes RASA1 e AKT1. Os diversos estudos genéticos apresentam diferentes valores de incidência quando às mutações nos diferentes genes estudados (Pimentel *et al.*, 2023). Num dos estudos, Wang *et al.* (2020), depararam-se com uma maior prevalência mutacional do gene PIK3CA nas raças *Golden Retriever*, Pastor Alemão e Labrador *Retriever*, comparativamente com outras raças abordadas.

3.2. Fatores hormonais

O estatuto reprodutivo do animal e as hormonas sexuais associadas podem influenciar o surgimento de tumores. Em 2013, Torres de la Riva *et al.* (2013), efetuaram um estudo em *Golden Retrievers*, em que concluíram que o risco de desenvolver HSA era maior em fêmeas ovariectomizadas comparativamente a fêmeas não ovariectomizadas. Além disto, o estudo conclui que a alteração do estatuto reprodutivo tardio (superior a um ano de idade) está associado a um aumento de ocorrência de HSA, tanto em fêmeas como em machos.

Os estudos que abrangem mais raças revelam que nem todas as raças apresentam influência hormonal como fator de risco tumoral. Das 35 raças estudadas por Hart *et al.* (2020), dez raças apresentaram maior incidência tumoral (linfoma, mastocitoma, osteossarcoma e HSA) em animais com estatuto reprodutivo alterado, comparativamente com os de estatuto reprodutivo inalterado. As raças Pastor Australiano, Boadeiro de Berna, *Cocker Spaniel*, Collie e *Shih-Tzu*

demonstraram maior incidência tumoral nas fêmeas com estatuto reprodutivo alterado, enquanto as raças *Boston Terrier* e *Doberman Pinscher* revelaram maior incidência tumoral nos machos com estatuto reprodutivo alterado. No caso das raças *Boxer* e *Golden Retriever* a incidência tumoral foi maior em animais com estatuto reprodutivo alterado, independentemente do sexo, sendo maior ainda naqueles em que o estatuto reprodutivo foi alterado após os dois anos de idade (Hart *et al.*, 2020).

3.3. Radiação ultravioleta

O hemangiossarcoma cutâneo e conjuntival apresenta predisposição racial nas raças *Whippet*, *Greyhound* italiano, Beagle, Dálmata, *American Staffordshire terrier*, Pitbull, *Boxer* e *Basset Hound*. Além da predisposição em raças de pelo curto, o HSA cutâneo tende a localizar-se em zonas de pele pouco pigmentada (Mullin & Clifford, 2019; Nóbrega *et al.*, 2019).

Atendendo à localização do HSA cutâneo, a radiação UV poderá ser um fator de risco (Mullin & Clifford, 2019). A exposição crónica à radiação UV pode causar danos no ADN, incluindo mutações em genes oncosuppressores, favorecendo o surgimento de neoplasias (García-Iglesias *et al.*, 2020).

4. Origem celular

Inicialmente, a origem celular do HSA era atribuída a mutações a nível das células endoteliais vasculares. Esta hipótese era baseada na imagem na apresentação histopatológica do tumor. Contudo, estudos moleculares mais recentes comprovam que a ontogenia do HSA provém de células estaminais indiferenciadas da medula óssea (Lamerato-Kozicki *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2015).

As células-tronco da linhagem angiogénica são ativadas pela metaloproteinase de matriz-9, pelo kit ligante e pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Quando o VEGF se liga ao recetor-2 VEGF (VEGFR-2) origina os hemangioblastos e desencadeia a cascata de maturação para angioblastos e células precursoras endoteliais (EPC) (Hristov & Weber, 2004).

Os hemangioblastos são células multipotentes da medula óssea, precursoras das células hematopoiéticas e das células vasculares. Estas células multipotentes caracterizam-se pela expressão dos marcadores de superfície c-kit, CD133, CD34, VEGFR-2 e, por vezes, CD45. Por oposição, à medida que as EPC maturam perdem a capacidade de expressar alguns dos marcadores (CD133, CD34, VEGFR-2) e começam a expressar novos marcadores: VEGFR, CD31, CD105, CD146 e o antígeno relacionado com o fator VIII (Lamerato-Kozicki *et al.*, 2006).

Lamerato-Kozicki e colegas (2006) efetuaram um estudo em linhas celulares e amostras de culturas tumorais utilizando técnicas de citometria de fluxo e imunofluorescência, com o objetivo de determinar a ontogenia do HSA dependendo dos marcadores celulares expressos. Os resultados verificaram a expressão dos marcadores c-kit, CD133, CD14, CD45 e CD146. Assim, pode-se assumir que o HSA tem origem nas células precursoras da medula óssea em diferentes fases de diferenciação, desde o hemangioblasto até ao angioblasto. O que permanece

incerto é o local onde ocorre a transformação neoplásica: se no endotélio após a migração celular ou se antes da migração celular.

Num estudo mais recente, Gorden *et al.* (2014) corroboraram a conclusão do estudo acima mencionado. Além disso, através da análise genômica de culturas celulares de HSA, identificaram diferenças moleculares que podem estar associadas à heterogeneidade tumoral. Assim, foram identificados três subtipos moleculares do HSA: subtipo angiogénico ou vascular, associado à angiogénese e ao desenvolvimento das células endoteliais; subtipo inflamatório, associado à inflamação e à diferenciação mieloide; e o subtipo adipogénico, relativo à adipogénese e às vias de transporte lipídicas. Os três subtipos do HSA identificados são importantes para a patogénese do HSA e influenciam a composição do microambiente tumoral (Kim *et al.*, 2015).

A existência destes três subtipos de HSA corrobora a hipótese da origem do HSA estar associada a células multipotentes (Cheng *et al.*, 2021).

5. Patologia e Microambiente tumoral

Os diversos estudos efetuados sobre o HSA não conseguem determinar uma alteração celular universal, provavelmente devido à dependência deste tumor com o seu microambiente (Kim *et al.*, 2021). Acredita-se que o HSA depende do microambiente tumoral para sobreviver, adotando diversas funções celulares: potencial para originar novas estruturas anatómicas, recrutar e reprogramar células do estroma local que adquirem capacidade de autorrenovação, quimiorresistência e aumento da tumorigenicidade (Kim *et al.*, 2015).

As vias da angiogénese e da inflamação estão presentes no HSA e desempenham um papel importante na patogénese do HSA (Gorden *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015)

Os marcadores angiogénicos detetados no HSA canino incluem o VEGF, o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), a angiopoietina-2 e os seus respetivos recetores. Estas proteínas apresentam maior expressão no plasma de cães com HSA comparativamente a cães com hemangioma (Yonemaru *et al.*, 2006; Mullin & Clifford, 2020). Este grupo de fatores de crescimento desempenham um papel fundamental na proliferação, diferenciação e migração das células endoteliais e na formação de novos vasos sanguíneos (Yonemaru *et al.*, 2006).

Os recetores destes fatores de crescimento pertencem ao grupo dos recetores da tirosina quinase (RTK's). Estes recetores são importantes em processos de regulação celular, síntese proteica, angiogénese e homeostase. A desregulação destas proteínas ou dos seus recetores está associada à tumorigénese (Huang *et al.*, 2021).

Yonemaru e colegas (2006) identificaram, através de análise imunohistoquímica, a presença do VEGF, dos seus recetores, flt-1 e flk-1 (também designado VEGFR-2), e do bFGF em fibroblastos e em células inflamatórias, sendo a sua expressão mais intensa em células endoteliais vasculares recém-formadas. Através de hibridização *in situ* determinaram que a libertação do VEGF provém de células endoteliais neoplásicas e de células inflamatórias

infiltradas no HSA (Yonemaru *et al.*, 2006). O VEGF é responsável por regular a permeabilidade vascular, a proliferação, migração e secreção de células endoteliais. Ao ligar-se aos recetores nas células endoteliais tumorais, o VEGF promove a proliferação tumoral e a angiogénese, sendo a reação mais intensa quando associada ao flk- 1. A presença do VEGF em células inflamatórias, poderá promover a migração celular (Yonemaru *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2021; Pimentel *et al.*, 2023).

O PDGF é um polipeptídeo que está presente em diversos tumores. Este fator é responsável pelo recrutamento e maturação de pericitos e, consequentemente, pela estabilidade vascular (Huang *et al.*, 2021). A ativação dos recetores do PDGF (PDGFR's) ocorre quando o PDGF se liga a estes. A ativação dos PDGFR's pode desencadear estimulação do crescimento celular, inibição da apoptose e reorganização da actina, permitindo a regulação do estroma tumoral (Abou Asa *et al.*, 2015). Abou Asa e colegas (2015) constataram que a expressão de PDGFR- β é maior em HSA, enquanto o PDGFR- α está mais presente em hemangiomas.

A angiopoietina- 2 e o seu recetor, Tie- 2, impulsionam a angiogénese ativa. Também este RTK está presente em amostras de HSA canino (Huang *et al.*, 2021). A ativação excessiva dos RTK's promove as vias pro-angiogénicas, o que potencia a proliferação e sobrevivência celulares e, consequentemente, a tumorigénese (Mullin & Clifford, 2020).

No que diz respeito a processos inflamatórios, as células do HSA canino expressam recetores funcionais responsivos a quimiocinas, nomeadamente, interleucina (IL) -8 e quimiocina ligante 12 de motivo CXC (CXCL12) e o seu recetor (recetor de quimiocina 4 de motivo CXC – CXCR4), bem como esfingosinas modificadas (Kim *et al.*, 2015).

A IL-8 é uma quimiocina de motivo CXC pró-angiogénica e pró-inflamatória que promove a desgranulação e a quimiotaxia dos neutrófilos. A IL-8 é produzida por monócitos, fibroblastos e células endoteliais. As células tumorais que produzem IL-8 têm a capacidade de proliferar e sobreviver através de sinalizações autócrinas, bem como promover a invasão e migração celular através da infiltração celular (Kim *et al.*, 2014).

Através de técnicas de citometria de fluxo, Kim e colegas (2014) comprovaram a expressão intensa do gene IL-8 em tecidos de HSA e em linhas celulares de HSA. Noutro ensaio *in vitro*, Kim e colegas (2014), demonstraram que a sobrevivência das células de HSA fica prejudicada num ambiente desprovido da IL-8. Com isto concluíram que a IL-8 tem a capacidade de modificar o microambiente tumoral induzido a inflamação, fibrose, coagulação e ativação de tecidos em redor, sendo, por isso, uma quimiocina importante na tumorigénese (Kim *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015).

A CXCL12, também designada por fator derivado do estroma-1 (SDF-1), é uma proteína envolvida na proliferação, migração e sobrevivência de células progenitoras hematopoiéticas, bem como na progressão do HSA. Estes mecanismos são mediados pelo recetor CXCR4. Sabe-se que a CXCL12 é expressa em locais comuns de metastização, tais como linfonodos, pulmões, fígado, baço, coração e medula óssea (Im *et al.*, 2015).

Vários estudos identificaram a presença abundante de CXCL12 e de CXCR4 no HSA (Im *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015). Nestes estudos, foi comprovado que as células tumorais que expressam CXCR4 migram para microambientes enriquecidos em CXCL12 após a exposição a esta quimiocina, promovendo a metastização tumoral. Este processo de migração foi inibido pelo plerixafor (AMD3100), um fármaco antagonista do CXCR4. Este recetor poderá ser um possível alvo terapêutico, contudo, mais estudos são necessários para avaliar o seu potencial terapêutico (Im *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015).

A esfingosina-1-fosfato (S1P) e o seu recetor-1 (S1P1) são moléculas responsáveis pela manutenção da homeostase vascular e imunitária, por promover a coagulação e pela regulação do crescimento e sobrevivência celulares, uma vez que neutralizam o mecanismo pró-apoptótico das ceramidas (Kim *et al.*, 2015; Rodriguez *et al.*, 2015). A S1P é libertada pelas plaquetas, tornando o plasma num ambiente rico nesta molécula (Rodriguez *et al.*, 2015).

Num estudo, Rodriguez e colegas (2015), demonstraram que as células do HSA canino continham níveis elevados do S1P1, quando comparando com células endoteliais não tumorais. Comprovaram também que no HSA a maioria da S1P é oriunda do microambiente tumoral (plaquetas, leucócitos e células endoteliais). O facto da S1P ter origem extracelular poderá potenciar a sobrevivência e migração celular, promovendo a metastização tumoral.

O mecanismo de ação da S1P/S1P1 pode ser um alvo terapêutico. A molécula FTY720 é um imunomodulador que funciona como antagonista funcional do S1P1, bloqueando este recetor e induzindo a apoptose das células do HSA (Kim *et al.*, 2015; Rodriguez *et al.*, 2015). A exposição prolongada a FTY720 provoca a degradação do S1P1 e, consequentemente, inibe as respostas celulares desencadeadas pela S1P (Rodriguez *et al.*, 2015).

As quimiocinas IL-8 e CXCL12 provocam a mobilização de cálcio intracelular do HSA. Este mecanismo poderá promover a migração celular de células tumorais (Im *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015). Também o eixo S1P e S1P1 desencadeia a mobilização de cálcio intracelular, o que parece potenciar o crescimento e sobrevivência celular (Rodriguez *et al.*, 2015).

Mukai e colegas (2020) evidenciaram que a maioria dos genes fortemente expressos no HSA estavam relacionados com a remodelação da matriz celular e esta desempenha uma função importante na progressão do HSA. Duas das moléculas altamente expressas foram a podoplanina (PDPN) e a subunidade alfa-4 da laminina (LAMA4). A PDPN é uma proteína importante no desenvolvimento cardíaco, pulmonar e do sistema endotelial linfático. Quando expressa em células tumorais, a PDPN promove a proliferação e invasão celulares. A LAMA4 é uma molécula importante no desenvolvimento vascular, na progressão tumoral e na metastização. Esta proteína parece apenas ser expressa em células endoteliais malignas, o que torna esta molécula importante na patobiologia do HSA (Mukai *et al.*, 2020).

Num estudo mais recente Kim e colegas (2024) usaram xenoenxertos *in vivo* para avaliar o comportamento do HSA canino. Foi possível concluir que as próprias células do HSA canino têm a capacidade de regular a hematopoiese e as células do estroma tumoral através da libertação de citocinas, criando um microambiente tumoral que permite o crescimento e

desenvolvimento tumoral. Com este estudo, foi possível demonstrar, uma vez mais, a importância do microambiente tumoral na sobrevivência do HSA.

6. Biopatologia do HSA

6.1. Localizações primárias

O HSA canino tem como localização mais comum o baço, sendo também descrito, com alguma frequência, no coração, na pele e no fígado. De modo mais incomum, há relatos de localizações primárias do HSA no pulmão, rim, espaço retroperitoneal, osso, bexiga, dígitos, cavidade oral, cavidade nasal, conjuntiva ocular, córnea e pálpebras, canal medular, mediastino e nos grandes vasos (Batschinski *et al.*, 2018; Mullin & Clifford, 2019, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

O baço é o local prevalente do HSA canino. De um modo geral, cerca de dois terços das neoplasias esplênicas roturadas são malignas e destas, outros dois terços são diagnosticadas como HSA (Mullin & Clifford, 2019).

A neoplasia cardíaca mais comum em cães é o HSA, sendo o coração o segundo local mais comum de HSA canino. Geralmente surge no átrio ou aurícula direita, tendo sido também descrito, em raros casos, no ventrículo direito (Batschinski *et al.*, 2018; Mullin & Clifford, 2020). Num estudo retrospectivo, Boston e colegas (2011), verificaram a existência concomitante de HSA esplênico e cardíaco, sendo que 8,7% dos cães que se apresentavam por HSA esplênico também tinham HSA cardíaco e 29% dos cães que se apresentavam por HSA atrial direito também exibiam HSA esplênico.

O HSA cutâneo pode surgir em qualquer zona da pele, sendo mais comum acometer o abdômen ventral, o prepúcio e os membros pélvicos, ou zonas desprovidas de pelo e com pouca pigmentação (Rocha *et al.*, 2019). O HSA cutâneo pode ser dividido na forma dérmica e na forma subcutânea. A forma subcutânea pode surgir como localização primária ou ser consequência da invasão da forma dérmica (Nóbrega *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2021). Este HSA pode ser precedido de lesões actínicas ou por hemangiomas cutâneos (Hargis *et al.*, 1992).

Nos felinos, as localizações primárias do HSA são cutâneas ou viscerais (tais como, fígado, baço, intestino, linfonodos mesentéricos, omento e pâncreas). Outros locais raramente reportados incluem o coração, a cavidade torácica, a conjuntiva ocular e pálpebras, os dígitos e a cavidade nasal (Johannes *et al.*, 2007; Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021). Situações muito raras, incluem o aparecimento de HSA associado a corpos estranhos, nomeadamente a agrafo cirúrgico e sutura de polipropileno (Tan *et al.*, 2013).

6.2. Metastização

O HSA é considerado uma neoplasia agressiva, porém o seu comportamento tumoral depende da localização primária. O HSA visceral engloba todas as situações em que o HSA acomete um ou mais órgãos das cavidades abdominal e/ou torácica (Mullin & Clifford, 2020).

O HSA visceral tende a dispersar-se, frequentemente, para outros órgãos numa fase precoce da doença, sendo, por isso, considerada a forma mais agressiva do HSA. As metástases podem surgir em consequência da rotura do tumor primário (através da implantação intracavitária de células tumorais) ou por via hematogénea (Batschinski *et al.*, 2018; Mullin & Clifford, 2020). Os locais mais comuns de metastização canina são o fígado, o omento, o peritoneu e os pulmões, contudo podem surgir em qualquer localização (Batschinski *et al.*, 2018). A metastização do HSA para o cérebro é considerada a neoplasia intracraniana secundária mais comum (Snyder *et al.*, 2008).

Apesar de raro em gatos, o HSA visceral também apresenta uma taxa de metastização elevada nesta espécie, sendo os locais mais frequentes o fígado, o omento e os pulmões (Johannes *et al.*, 2007).

O HSA cutâneo apresenta um comportamento menos agressivo, comparativamente ao HSA visceral (Mullin & Clifford, 2020). O HSA dérmico canino, sem invasão do tecido subcutâneo, tem uma taxa de metastização baixa, bem como uma diminuta probabilidade de recidiva local após exérese cirúrgica. Por oposição, cães com HSA subcutâneo apresentam maior probabilidade de metastização e de recidiva local (Nóbrega *et al.*, 2019; Griffin *et al.*, 2021).

No caso dos gatos, independentemente de se tratar de HSA dérmico ou subcutâneo, a taxa de metastização é relativamente baixa, mas existe uma probabilidade elevada de invasão local e /ou recidiva do tumor. A taxa de recidiva tumoral é maior em situações de invasão do tecido subcutâneo e muscular (Johannes *et al.*, 2007; Mullin & Clifford, 2020).

6.3. Aspeto macroscópico e microscópico

Macroscopicamente, o HSA visceral pode apresentar uma única lesão focal, várias lesões disseminadas no mesmo órgão ou várias metástases disseminadas. As lesões podem ser de dimensões variadas, não encapsuladas e mal circunscritas, de coloração que varia do cinzento-claro até ao vermelho ou púrpura, de consistência mole ou gelatinosa e friável (figura 1) (Göriz *et al.*, 2013). Regularmente, as lesões contêm locas cheias de sangue e/ou necrosadas que tendem a sangrar lenta ou ativamente (Griffin *et al.*, 2021; Mullin & Clifford, 2020).



Figura 1 – Baço canino com múltiplos HSA. Adaptado de Goritz et al., 2013

O HSA cutâneo pode apresentar-se como lesão local única ou múltiplas lesões na mesma região ou dispersas pela pele, firmes e de coloração vermelha ou púrpura. Por vezes, as lesões surgem ulceradas ou com hematomas (Nóbrega *et al.*, 2019; Rocha *et al.*, 2019).

Microscopicamente, o HSA é composto por células endoteliais fusiformes a estreladas, com grande capacidade pleomórfica e mitótica que surgem individualmente ou em pequenos agregados (Kim *et al.*, 2015; Mullin & Clifford, 2019, 2020). Estas células apresentam limites citoplasmáticos indistintos, citoplasma basófilo com vários pequenos vacúolos, de núcleo grande em forma redonda, oval ou pleomórfica e com um a três nucléolos proeminentes. Geralmente, observa-se anisocitose e anisocariose moderada a marcada (Göritz *et al.*, 2013; Mullin & Clifford, 2019; Rocha *et al.*, 2019).

Do ponto de vista morfológico, o HSA pode ser classificado consoante a sua aparência em capilar (crescimento de canais vasculares irregulares), cavernoso (presença de várias cavernas) ou sólido (caracterizado pelo crescimento de camadas sólidas) (Figura 2) (Göritz *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2015). Histologicamente, o que diferencia o HSA das outras neoplasias mesenquimatosas é a capacidade das células tumorais originarem estruturas vasculares anastomosadas irregulares que formam canais e múltiplas cavidades cheias de sangue e trombos e, consequentemente, áreas necrosadas e hemorrágicas (Gorden *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015; Mullin & Clifford, 2019).

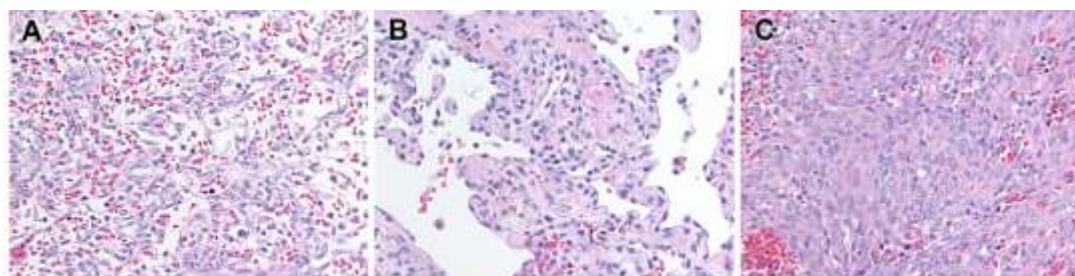


Figura 2 – Aparência morfológica do hemangiossarcoma canino. (A) Tipo capilar; (B) Tipo Cavernoso; (C) Tipo sólido. Coloração de hematoxilina e eosina com ampliação 400x. Adaptado de Kim *et al.*, 2015

7. Apresentação Clínica

7.1. História e Sinais Clínicos

A apresentação clínica do paciente e os sinais clínicos que manifesta estão diretamente relacionados com a localização e extensão do HSA, bem como com a possibilidade de existir rotura e, consequentemente, hemorragia (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

Os sinais clínicos do HSA visceral em cães e gatos variam desde sinais não específicos, como perda de peso, hiporexia, distensão abdominal, intolerância ao exercício físico, dispneia e vômitos, até sintomatologia característica de choque hipovolémico (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021). Nos cães, pode surgir hematúria associada ao HSA renal (Locke & Barber, 2006).

A maioria dos pacientes com HSA visceral surgem em emergência associada a rotura do tumor, manifestando sinais clínicos relacionados com anemia e choque hipovolémico. Nestas

situações, os cães e gatos podem apresentar-se com taquicardia, dispneia, pulso fraco, mucosas pálidas, extremidades frias, fluído abdominal palpável, efeito de massa abdominal ou distensão abdominal, letargia aguda, colapso agudo e paragem cardiorrespiratória (Mullin & Clifford, 2019, 2020; Griffin *et al.*, 2021). Em casos de rotura controlada do HSA, os animais podem apresentar fraqueza e colapso, com posterior estabilização pela formação de coágulos que cessam a hemorragia (Griffin *et al.*, 2021).

A maioria dos pacientes com HSA cardíaco apresentam-se com tamponamento cardíaco consequente da rotura do tumor. Nestes casos, os animais podem exibir sinais de insuficiência cardíaca direita, como ascite, sons cardíacos e pulmonares abafados, pulso paradoxal, arritmias cardíacas, letargia e colapso circulatório (Mullin & Clifford, 2019, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

O HSA cutâneo, em cães e gatos, pode localizar-se, inicialmente, na derme, no tecido subcutâneo ou no músculo. Consoante a localização do tumor a apresentação pode diferir: no HSA dérmico observa-se uma ou várias pequenas lesões, discretas, que se assemelham a bolhas de sangue e podem ou não estar ulceradas; enquanto no HSA subcutâneo e muscular surgem lesões maiores e mais profundas, dolorosas, de coloração vermelho-escuro a púrpura e muitas vezes ulceradas (Mullin & Clifford, 2019, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

7.2. Estadiamento Clínico

O estadiamento clínico permite aferir a extensão e disseminação do tumor. Na Tabela 32 é apresentado o sistema de estadiamento clínico do HSA canino, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (Mullin & Clifford, 2020).

Tabela 32 – Estadiamento clínico do HSA canino, adaptado de Mullin & Clifford, 2020

Tumor Primário (T)	
T0	Sem evidência de tumor
T1	Tumor inferior a 5cm de diâmetro e confinado ao local primário
T2	Tumor com 5 cm ou mais ou roturado, com invasão dos tecidos subcutâneos
T3	Tumor com invasão das estruturas adjacentes, incluindo o músculo
Linfonodos Regionais (N)	
N0	Sem envolvimento dos linfonodos regionais
N1	Com envolvimento dos linfonodos regionais
N2	Com envolvimento dos linfonodos distantes
Metástases Distantes (M)	
M0	Sem evidência de metástases distantes
M1	Com metástases distantes
Estádios	
I	T0 ou T1, N0, M0
II	T1 ou T2, N0 ou N1, M0
III	T2 ou T3, N0, N1 ou N2, M1

8. Diagnóstico

O diagnóstico do HSA deve ter em conta a anamnese e sinais clínicos, sendo necessário a realização de exames complementares de diagnóstico, tais como análises sanguíneas, radiografia, ultrassonografia, citologia e/ou histopatologia.

8.1. Perfil hematológico, bioquímico e de coagulação

Pacientes com HSA visceral, frequentemente, apresentam anemia (regenerativa ou não-regenerativa). Os eritrócitos podem exibir alterações morfológicas, tais como a presença de esquizócitos, acantócitos e eritrócitos nucleados. Estas anomalias morfológicas podem ser consequência de hemorragias, diminuição da produção da medula óssea ou por hemólise associada à microangiopatia e vasculite tumoral. A trombocitopenia é um achado frequente e pode surgir como resultado da hemorragia, consumo associado a coagulopatias, diminuição da produção ou por sequestro e destruição intratumoral. No que diz respeito ao leucograma, pode existir leucocitose por neutrofilia devido a inflamação consequente de necrose tumoral ou secundário a síndrome paraneoplásica (Mullin & Clifford, 2019, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

Atendendo à severidade da anemia poderá ser necessário realizar transfusão sanguínea aquando do planeamento cirúrgico. Neste caso deve ser efetuada tipificação sanguínea (Mullin & Clifford, 2020).

As análises bioquímicas apresentam alterações inespecíficas, tais como hipoalbuminemia, azotemia e aumento das enzimas hepáticas (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

Alterações no perfil de coagulação são frequentemente encontradas. Cerca de 50% dos cães com HSA visceral exibem critérios consistentes com coagulação intravascular disseminada, designadamente, trombocitopenia, aumento dos tempos da protrombina e da tromboplastina parcial ativada, aumento dos produtos de degradação da fibrina e diminuição do fibrinogénio e de antitrombina III (Maruyama *et al.*, 2004; Mullin & Clifford, 2020).

8.2. Diagnóstico Imagiológico

8.2.1. Ultrassonografia e Eletrocardiografia

A ultrassonografia abdominal é o exame imagiológico inicialmente realizado em casos de suspeita de HSA visceral, visto que permite identificar a localização primária do tumor, a possibilidade de metástases peritoneais e de efusão peritoneal (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021). Ecograficamente, as lesões do HSA são tipicamente cavitárias, multifocais ou focais, de aparência heterogénea ou sólida, com ecogenicidade mista que varia entre o hipoecoico ao anecoico e, frequentemente está presente efusão peritoneal (Mullin & Clifford, 2019, 2020).

A ecografia abdominal tradicional não permite discernir entre lesões malignas ou benignas no que refere ao HSA. Alguns estudos referem a capacidade da ecografia harmónica contrastada em fazer essa distinção em lesões hepáticas, avaliando assim, a possibilidade de metástases.

Contudo, não é útil em diferenciar hematomas de HSA esplênicos (Ohlerth *et al.*, 2008; Ivančić *et al.*, 2009; Mullin & Clifford, 2020).

Em casos de HSA cardíaco, a ecocardiografia é o principal meio de diagnóstico capaz de identificar a localização do tumor, entre o átrio direito e a base do coração em cães com efusão do pericárdio (Stafford Johnson *et al.*, 2004). A ausência de efusão pericárdica pode dificultar a observação de massas cardíacas, devendo ser realizados outros exames complementares imagiológicos (Mullin & Clifford, 2020). Além de auxiliar no diagnóstico, a ecocardiografia também é útil na avaliação da função cardíaca antes e durante protocolos quimioterápicos, principalmente em raças predispostas a cardiomiopatia dilatada (Griffin *et al.*, 2021).

Concomitante à ecografia, a realização de eletrocardiografia permite avaliar a função cardíaca. Cães com efusão pericárdica, consequente à rotura do HSA cardíaco, podem apresentar diminuição da amplitude do complexo QRS e alternância elétrica. Além disso, cães com HSA cardíaco e esplênico podem desenvolver arritmias ventriculares (Wendelburg *et al.*, 2014; Mullin & Clifford, 2020).

8.2.2. Radiologia

A radiografia torácica é fundamental para o estadiamento clínico do paciente, uma vez que permite aferir a existência de metástases pulmonares. A realização de três projeções torácicas possibilita uma sensibilidade e especificidade maiores, comparativamente com estudos radiográficos de uma ou duas projeções. O aspeto das metástases de HSA pulmonar podem variar entre padrão pulmonar miliar generalizado a nodular (Figura 3) (Holt *et al.*, 1992; Mullin & Clifford, 2020). Em situações de efusão pericárdica, consequente à rotura de HSA cardíaco, observa-se uma silhueta cardíaca globosa, podendo haver ou não distensão da veia cava caudal (Stafford Johnson *et al.*, 2004).



Figura 3 – Radiografia torácica lateral esquerda de um Pastor Australiano com HSA cutâneo. Presença de padrão pulmonar miliar a nodular, compatível com metástases de HSA. Adaptado de (Mullin & Clifford, 2019)

8.2.3. Técnicas Imagiológicas Avançadas

A tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM) são técnicas imagiológicas avançadas possíveis de ser utilizadas em todas as formas de HSA canino e felino, com especial interesse aquando de localizações atípicas do tumor (osso, músculo, tecido cardíaco, retroperitoneu e sistema nervoso central) (Mullin & Clifford, 2020; Mallol *et al.*, 2022).

Tanto a TAC como a RM apresentam grande especificidade e sensibilidade na diferenciação de lesões benignas e malignas do fígado e baço (Clifford *et al.*, 2004). Armbrust e colegas (2012) demonstraram que a TAC torácica tem uma maior sensibilidade na deteção precoce de metástases pulmonares quando comparada com a radiografia.

Noutro estudo, Borgatti e colegas (2017) testaram a utilização da tomografia por emissão de positrões associada à TAC (PET-CT), com o radiofármaco 18-fluorodeoxiglucose, no estadiamento e monitorização de cães com HSA esplénico após esplenectomia. Concluíram que o PET-CT permite identificar metástases não identificadas por meio de ecografia e radiologia, e possibilita analisar a evolução da atividade metabólica das metástases.

Ambas as técnicas são extremamente úteis na pesquisa de metástases, avaliação da invasão tumoral e posterior estadiamento, bem como no planeamento cirúrgico, permitindo optar pela melhor terapêutica e, assim, melhorar o prognóstico. No entanto, são procedimentos que requerem anestesia geral, sendo contraindicado em pacientes instáveis (Mullin & Clifford, 2019).

8.3. Biomarcadores

Os biomarcadores têm despertado grande interesse na área da oncologia, uma vez que possibilitam a deteção precoce de tumores e podem ser usados para monitorizar o progresso da doença aquando e após o tratamento. O diagnóstico tumoral precoce permite uma intervenção precoce e, consequentemente, um prognóstico melhor (Mullin & Clifford, 2019).

A troponina cardíaca plasmática I é um marcador altamente sensível e específico para lesões do miocárdio. Este biomarcador apresenta maiores concentrações plasmáticas em cães com HSA cardíaco comparativamente a cães com HSA noutro locais, a cães com efusão do pericárdio não relacionada com HSA e a cães com outras neoplasias (Chun *et al.*, 2010).

A timidina quinase 1 é uma enzima participativa na síntese de ADN, estando presente em células em proliferação. A concentração plasmática deste biomarcador é maior em cães com HSA comparativamente a cães saudáveis (Thamm *et al.*, 2012). Num estudo mais recente, Sharif e colegas (2025) desenvolveram um modelo que associa a timidina quinase 1, com a proteína c-reativa e a idade do paciente que permite uma alta capacidade distintiva tumoral com grandes níveis de especificidade e sensibilidade.

O péptido do colagénio sérico XXVII é uma proteína associada a processos angiogénicos e invasivos, tais como os que ocorrem no HSA (Mullin & Clifford, 2019). A concentração plasmática desta proteína está aumentada em cães com HSA relativamente a cães saudáveis. Além disto, a concentração do referido péptido após esplenectomia tendo a diminuir e, em

situações de recidiva tumoral, a concentração retorna a aumentar, sendo um biomarcador útil na caracterização da evolução tumoral (Kirby *et al.*, 2011).

Vários estudos relatam a presença de grandes concentrações plasmáticas de VEGF em cães com HSA equiparando a cães saudáveis e a cães com hemangioma (Clifford *et al.*, 2001; Yonemaru *et al.*, 2006). Contudo, até ao momento, não é possível relacionar este biomarcador com o estágio e evolução da doença (Mullin & Clifford, 2020). Noutro estudo, Nóbrega e colegas (2019) identificaram a expressão do VEGF em cerca de 90% dos casos de HSA cutâneo avaliados, porém não conseguiram estabelecer qualquer correlação entre o valor do VEGF e o tempo de sobrevivência. Além do plasma, o VEGF também pode ser mensurado nas efusões (pericárdica, peritoneal e pleural), apresentando concentrações superiores às concentrações plasmáticas de cães saudáveis e de cães com HSA. No entanto, o valor das concentrações de VEGF em efusões é semelhante quer a causa seja maligna ou benigna (Clifford *et al.*, 2002).

A endotelina-1 (ET-1) é um péptido produzida pelas células endoteliais vasculares que, na medicina humana, está associado a vários tumores e envolvido na tumorigénese (Martin Smollich & Pia Wulfig, 2007). Fukumoto e colegas (2015) demonstraram que a big ET-1, um precursor da ET-1, apresenta uma concentração plasmática superior em cães com HSA do que em cães com qualquer outra neoplasia ou saudáveis. A ecografia abdominal associada à mensuração da big ET-1 poderá ser útil para diferenciar HSA de outras neoplasias. Além disso, os autores evidenciaram que a concentração da big ET-1 diminui acentuadamente após esplenectomia. Contudo, a concentração plasmática da big ET-1 também está aumentada em cães com doença renal crónica, em hipertensão pulmonar e em doenças inflamatórias, e, por isso, nestas situações é desaconselhado a utilização da big ET-1 como biomarcador do HSA (Fukumoto *et al.*, 2015).

8.4. Diagnóstico citológico e histopatológico

O exame citológico de lesões colhidas através de punção aspirativa por agulha fina possui baixo valor de diagnóstico, uma vez que a maioria das amostras apresenta hemodiluição, sendo, por vezes, este exame descartado (Bertazzolo *et al.*, 2005). Contudo, em algumas das amostras citológicas efetuadas em porções sólidas de neoplasias subcutâneas ou intramusculares poderá ser possível obter um diagnóstico de HSA (Mullin & Clifford, 2019).

Por outro lado, a realização da análise citológica de qualquer efusão cavitária é importante, apesar de frequentemente não permitir um diagnóstico conclusivo. Maioritariamente, estas efusões são hemorrágicas e não coagulam. Um dos parâmetros a ser avaliado é o hematócrito, devendo este valor ser comparado ao do sangue periférico, o que permite aferir se é uma hemorragia ativa ou inativa e iniciar o tratamento adequado (Clifford *et al.*, 2002).

O diagnóstico definitivo do HSA é obtido através da histopatologia de biópsias das lesões ou da exérese total da lesão ou do órgão associado. Nas lesões cutâneas ou subcutâneas podem ser efetuadas biópsias por agulha grossa, contudo esta técnica é desaconselhada em tumores viscerais, uma vez que pode causar hemorragias e potenciar a disseminação tumoral (Griffin *et*

al., 2021). Porém, o exame histopatológico pode ser inconclusivo, principalmente em tumores pouco diferenciados, em HSA sólido ou quando o HSA apresenta inúmeras cavidades (Göritz *et al.*, 2013; Gorden *et al.*, 2014). Nestas situações devem ser realizadas técnicas de imunohistoquímica utilizando marcadores do HSA, tais como anticorpos específicos do fator de von Willebrand, a molécula de adesão das plaquetas às células endoteliais (também designada de CD31) ou o VEGF (Campos *et al.*, 2012; Göritz *et al.*, 2013; Gorden *et al.*, 2014).

Mais recentemente, têm sido estudadas técnicas não invasivas que possam auxiliar no diagnóstico precoce de neoplasias e, assim permitir o tratamento precoce. Em 2022 foi publicado um estudo sobre um teste de biópsia líquida para detecção precoce de múltiplos tumores em cães, baseando-se em sequenciamento de nova geração do DNA derivado de amostras de sangue. Neste teste foram diagnosticados mais de 30 tipos de tumores, inclusive em pacientes sem sinais clínicos de doença como o exemplo de um hemangiossarcoma cardíaco. Considerando os três tumores mais agressivos em cães (linfoma, HSA e osteossarcoma), o teste de biópsia líquida demonstrou uma taxa de detecção de 85,4% (Flory *et al.*, 2022).

Num outro estudo de biópsia líquida, foi avaliada a concentração plasmática de nucleossomas H3.1 em cães. Na espécie canina, os nucleossomas não são específicos de nenhuma neoplasia, mas a sua concentração plasmática tende a ser elevada em tumores de origem hematopoiética, como HSA, linfoma, sarcoma histiocítico e melanoma maligno. Neste estudo foi avaliada a utilização de testes ELISA para auxílio no diagnóstico de HSA, uma vez ser um teste rápido e de baixo custo comparativamente ao teste mencionado acima. Contudo, os testes ELISA apenas detetaram metade dos casos tumorais. Apesar de demonstrar utilidade, mais investigações nesta área são necessárias (Wilson-Robles *et al.*, 2022).

9. Terapêutica

O tratamento do HSA depende da sua localização e da apresentação clínica do paciente. A maioria dos cães com HSA apresentam-se em clínica em estado crítico, consequente do choque hipovolémico ou do choque cardiogénico por rotura do tumor (Mullin & Clifford, 2020).

Os pacientes em estado crítico por hemoabdomen devem ser estabilizados de imediato, através do restauro e manutenção do volume circulatório efetivo, garantir uma boa oxigenação e perfusão sanguíneas, identificar a causa da hemorragia e, por fim, cessar a hemorragia (Herold *et al.*, 2008). Para tal, é essencial a administração intravenosa (IV) de cristaloides e/ou coloides de modo a reverter o choque hipovolémico, fornecer oxigénio suplementar, efetuar transfusão de sangue total em situações de choque hemorrágico, o que também auxilia nos défices de coagulação. Assim que possível, o paciente deve ser encaminhado para cirurgia de modo a remover a causa subjacente à hemorragia (Herold *et al.*, 2008; Mullin & Clifford, 2019).

A monitorização do ECG deve ser realizada sempre que possível, uma vez que é frequente surgirem arritmias ventriculares em pacientes com massas esplénicas ou em HSA cardíaco. Estas arritmias devem serem controladas com antiarrítmicos, tais como a lidocaína (Wendelburg

et al., 2014; Griffin *et al.*, 2021). A maioria das arritmias ventriculares associadas a massas esplênicas tende a resolver-se entre 24 e 48 horas após a esplenectomia (Michael *et al.*, 2023).

O choque cardiogênico associado ao HSA cardíaco surge em consequência da efusão pericárdica e tamponamento cardíaco. Nestes pacientes deve ser realizada pericardiocentese de imediato, de modo a estabilizar o animal (Mullin *et al.*, 2016).

Na maioria dos casos clínicos, o tratamento de eleição do HSA em cães e gatos é a exérese cirúrgica, principalmente em situações em que o tumor se encontra localizado e não existam metástases (Mullin & Clifford, 2020).

9.1. Cirurgia

O HSA cutâneo, tal como mencionado anteriormente, pode ser classificado nos subtipos HSA dérmico, HSA subcutâneo e HSA intramuscular (De Nardi *et al.*, 2023). A ressecção cirúrgica de nódulos de HSA dérmico com margens laterais de um a dois centímetros que inclua um plano fascial em profundidade permite, geralmente, a excisão completa do tumor (Szivek *et al.*, 2012; Mullin & Clifford, 2020). Quando o HSA invade o tecido subcutâneo é recomendada uma abordagem cirúrgica com uma margem cirúrgica lateral de, pelo menos, três centímetros (Griffin *et al.*, 2021; De Nardi *et al.*, 2023).

Em casos de maior invasão do tecido subcutâneo ou em HSA intramuscular pode haver edema e hemorragia associados ao tumor. Nestas situações é aconselhado uma abordagem cirúrgica mais agressiva. Quando não é possível alcançar margens cirúrgicas adequadas e o HSA é localizado num membro, a amputação pode ser necessária (Mullin & Clifford, 2020). Alternativamente à amputação, pode optar-se por outras terapias, tais como a quimioterapia adjuvante, a eletroquimioterapia ou a radioterapia (De Nardi *et al.*, 2023). Em alguns casos, após o paciente ser submetido a protocolos de quimioterapia adjuvante é exequível a exérese cirúrgica por diminuição das dimensões do tumor (Wiley *et al.*, 2010).

No HSA esplênico, o tratamento preferencial é a esplenectomia total por laparotomia, dado que permite uma melhor visualização da cavidade abdominal e efetuar outros procedimentos que sejam necessários em comparação com a laparoscopia. A esplenectomia pode ser realizada por meio de suturas, agramos ou dispositivos de selagem vascular eletrotérmica (Herold *et al.*, 2008; Mullin & Clifford, 2020). Aquando da cirurgia, devem ser removidas em bloco quaisquer adesões do omento ao baço, bem como lesões suspeitas de doença metastática no fígado, no omento ou noutro tecido do peritонеu, sendo, posteriormente, enviadas para histopatologia (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021). Outro procedimento recomendado por alguns autores é a biópsia hepática intraoperatória em cães, com vista ao posterior estadiamento clínico. Contudo, a biópsia em fígados macroscopicamente normais possui uma baixa sensibilidade na deteção de metástases de HSA em cães (Clendaniel *et al.*, 2014). Além disto, num estudo com 79 casos, apenas foram detetadas metástases de HSA em 50% das biópsias hepáticas com o parênquima macroscopicamente alterado (Clendaniel *et al.*, 2014).

Em casos de lesões solitárias de HSA no rim, no fígado ou na bexiga, deve proceder-se à nefrectomia, lobectomia hepática ou cistotomia parcial, respetivamente (Mullin & Clifford, 2020).

A exérese cirúrgica do HSA cardíaco primário é o tratamento efetivo na ausência de metástases. Contudo, raramente a cirurgia é realizada devido aos riscos e complexidade da cirurgia (Mullin *et al.*, 2016). No entanto, há relatos de resseções cirúrgicas relativas a pequenas massas tumorais no átrio ou aurícula direitas com bons resultados perioperatórios. A cirurgia pode ser abordada por toracotomia ou por toracoscopia e a exérese da massa efetuada com recurso a agrafador cirúrgico ou a sutura manual (Weisse *et al.*, 2005; Ployart *et al.*, 2013). Em casos de HSA cardíaco de maiores dimensões, a excisão completa do tumor pode implicar danos significativos no coração. Alguns relatos de procedimentos reconstrutivos utilizando o pericárdio como enxerto para reparação do coração demonstraram resultados positivos (Morges *et al.*, 2011; Verbeke *et al.*, 2012).

Quando o HSA cardíaco é considerado inoperável e o paciente necessita de pericardiocenteses frequentes, a pericardiectomia pode ser realizada como medida paliativa, com vista a prevenir o tamponamento cardíaco (Case *et al.*, 2013).

9.2. Quimioterapia

A quimioterapia, adjuvante ou neoadjuvante, é recomendada em animais com HSA, dado ser uma neoplasia com elevada taxa metastática no momento do diagnóstico. A exceção à aplicação da quimioterapia é o HSA dérmico na ausência de metástases (Mullin & Clifford, 2020). O objetivo da quimioterapia é tratar qualquer doença metastática oculta e destruir micrometástases e células residuais após exérese completa do tumor primário, permitindo o aumento do tempo de sobrevivência do paciente (Sorenmo *et al.*, 2004; Gustafson & Bailey, 2020).

Por definição, a quimioterapia adjuvante é aquela que é aplicada após exérese cirúrgica do tumor, enquanto a quimioterapia neoadjuvante é administrada antes do procedimento cirúrgico, com vista a reduzir as dimensões da neoplasia (Gustafson & Bailey, 2020). Esta última tem maior interesse em casos de HSA cardíaco e em HSA intramuscular e subcutâneo não passíveis de resseção cirúrgica (Wiley *et al.*, 2010).

A estratégia quimioterápica pode ser classificada em quimioterapia convencional ou em quimioterapia metronómica. Independentemente da estratégia adotada, existem diversos protocolos quimioterápicos, os quais podem basear-se na utilização de um único agente citotóxico ou numa combinação de vários fármacos (Gustafson & Bailey, 2020).

9.2.1. Quimioterapia Convencional (protocolos quimioterápicos)

A quimioterapia convencional baseia-se na administração de fármacos citotóxicos com base na dose máxima tolerada (MTD). O valor da MTD de um fármaco é determinado pela dose

máxima administrada sem provocar toxicidade inaceitável ou efeitos adversos irreversíveis numa proporção significativa de pacientes (Gustafson & Bailey, 2020).

De um modo geral, os protocolos poliquimioterápicos apresentam maior sucesso em comparação com a monoterapia. Isto deve-se ao facto dos fármacos atuarem de diferentes formas no ciclo celular, o que permite maximizar o efeito destrutivo na população celular heterogénea tumoral, garantindo uma toxicidade aceitável para o paciente e minimizando a resistência celular (Gustafson & Bailey, 2020).

No decorrer do protocolo quimioterápico é importante monitorizar o possível desenvolvimento de resistência celular tumoral, quer por resistência adquirida ou por seleção de células resistentes. Se tal suceder é importante avaliar a necessidade de aumentar a dose do agente quimioterápico ou proceder à substituição do mesmo por outro fármaco com mecanismo de ação distinto (Gustafson & Bailey, 2020).

Além da resistência, é, também, necessário analisar níveis de toxicidade associados à terapia em curso. A toxicidade da quimioterapia pode advir de vários fatores, tais como a acumulação dos fármacos no organismo ou da existência de doenças concomitantes, entre outros. Os efeitos secundários observados podem ser classificados em efeitos agudos, que surgem em 24 a 48 horas após o tratamento; efeitos agudos tardios, que ocorrem num período de dois a 14 dias após o tratamento; ou em efeitos acumulativos ou crónicos que se manifestam após semanas, meses ou anos. Alguns dos efeitos secundários da quimioterapia que podem surgir são hipersensibilidade à infusão, náusea, vômitos, diarreia e supressão medular, entre outros (Gustafson & Bailey, 2020).

Relativamente ao HSA, o quimioterápico que tem demonstrado melhores resultados, tanto em cães como em gatos, é a doxorrubicina. Este agente citotóxico pode ser implementado como único fármaco ou integrado em protocolos combinados (Mullin & Clifford, 2020).

9.2.1.1. Doxorrubicina (DOX)

A doxorrubicina (DOX) é um agente citotóxico pertencente ao grupo dos antibióticos antitumorais, ou seja, é um composto com origem na fermentação microbiana. A nível farmacológico, a DOX possui a capacidade de interagir com diversos componentes celulares, o que resulta num mecanismo de toxicidade celular multimodal. A excreção da DOX ocorre através das vias renal e biliar (Gustafson & Bailey, 2020).

Geralmente, a DOX é administrada como quimioterapia adjuvante após ressecção cirúrgica. O protocolo convencional implica a administração IV de DOX na dose de 30 mg/m² em cães de peso superior a 15 kg, ou na dose de 1 mg/Kg em cães de peso inferior a 15 kg e em gatos. A administração deve ser efetuada em infusão lenta e a cada duas ou três semanas. Em casos de esplenectomia e aplicando este protocolo quimioterápico, o tempo de sobrevivência médio (MST) varia entre os 141 e 257 dias, sendo que menos 10% dos cães atingem os 12 meses após diagnóstico (Sorenmo *et al.*, 2004; Kahn *et al.*, 2013).

A aplicação da DOX como quimioterapia paliativa e neoadjuvante também foi abordada em alguns estudos de HSA não extirpável, demonstrando uma taxa de resposta objetiva de 41% em HSA cardíaco (Mullin *et al.*, 2016) e de 38% em HSA subcutâneo (Wiley *et al.*, 2010).

Alternativamente à DOX livre, vários estudos investigaram a administração da DOX lipossomal peguiladaplasma, devido ao maior tempo de semi-vida plasmática, menor volume de distribuição e depuração plasmática reduzida (Sorenmo *et al.*, 1993). Apesar da redução da cardiotoxicidade da DOX lipossomal peguilado comparativamente à DOX livre, não foram verificadas melhorias significativas na toxicidade geral nem no MST de cães com HSA, independente da administração IV ou intraperitoneal (Sorenmo *et al.*, 2007; Teske *et al.*, 2011).

Os sinais de toxicidade descritos muito frequentemente em protocolos incluem letargia, anorexia, vômitos, diarreia, febre e prurido (Sorenmo *et al.*, 1993). Os efeitos adversos graves do tratamento com DOX incluem mielossupressão, sépsis e toxicidade gastrointestinal (Gustafson & Bailey, 2020). Na espécie canina, a DOX é cardiotoxica e pode causar arritmias transitórias. Recomenda-se avaliação pré-tratamento, especialmente, se houver historial de doença cardíaca ou em cães de raças predispostas a cardiomiopatia dilatada (Alves de Souza & Camacho, 2006). Em gatos, a DOX pode causar nefrotoxicidade cumulativa, sendo essencial a monitorização da função renal e a administração prudente em felinos com doença renal concomitante (O'Keefe *et al.*, 1993).

9.2.1.2. Doxorrubicina e ciclofosfamida (AC)

A ciclofosfamida é um agente citotóxico pertencente ao grupo dos agentes alquilantes que necessita de metabolização hepática para originar os metabolitos ativos. Este quimioterápico pode ser administrado por via oral ou IV em cães e gatos (Gustafson & Bailey, 2020).

O protocolo quimioterápico de DOX associado à ciclofosfamida (AC) consiste na administração IV de DOX a 30 mg/m², no primeiro dia do ciclo, e na administração oral diária de ciclofosfamida na dose de 50 a 75 mg/m², entre o terceiro e o sexto dia de tratamento. Este ciclo é repetido a cada três semanas (Sorenmo *et al.*, 1993). Neste estudo, o MST foi de 250, 186 e 87 dias no estágio I, II e III, respetivamente.

As reações adversas ao protocolo AC incluem neutropenia, diarreia, anorexia, letargia e, sépsis (Sorenmo *et al.*, 1993). Em casos raros, a ciclofosfamida pode causar cistite hemorrágica estéril, devendo, por esse motivo, ser o quimioterápico descontinuado (Charney *et al.*, 2003).

9.2.1.3. Doxorrubicina, ciclofosfamida e vincristina (VAC)

A vincristina é um quimioterápico pertencente ao grupo dos alcaloides da vinca, que atuam no fuso mitótico aquando da divisão celular, resultando no bloqueio da mitose e na consequente morte celular. Este citotóxico é eliminado por via hepática e biliar (Gustafson & Bailey, 2020).

O protocolo DOX, ciclofosfamida e vincristina (VAC) é utilizado como quimioterapia adjuvante. Este protocolo consiste na administração IV de DOX na dose de 30 mg/m² e de

ciclofosfamida na dose de 100 a 150 mg/m² no dia um do ciclo de tratamento, e na administração IV de vincristina na dose de 0,75mg/m² nos dias oito e 15 do protocolo quimioterápico. O ciclo é repetido a cada 21 dias (Hammer *et al.*, 1991). Neste estudo, foi aferido um MST de 172 dias.

A maioria das reações adversas do protocolo VAC não estão associadas a risco de vida, dizendo respeito a sintomatologia gastrointestinal. Contudo, por vezes surge neutropenia e trombocitopenia, e, em raros casos, sépsis e cardiotoxicidade (Hammer *et al.*, 1991). Além disto, é importante denotar que a vincristina apresenta ação vesicante, sendo importante garantir uma correta administração intravenosa (Gustafson & Bailey, 2020).

9.2.1.4. Doxorrubicina, dacarbazina e vincristina (DAV)

A dacarbazina é um agente quimioterápico que necessita de metabolização hepática para se tornar ativa, sendo excretado pela via urinária. O seu uso em gatos não é recomendada devido à falta de informação (Gustafson & Bailey, 2020).

A implementação do protocolo quimioterápico DOX, dacarbazina e vincristina (DAV) em cães com HSA em estágio avançado foi avaliado por Dervisis e colegas (2011). Este protocolo consiste na administração IV de DOX na dose de 30 mg/m² e de dacarbazina na dose de 800 mg/m² no dia um do tratamento, e na administração IV de vincristina na dose de 0,5 mg/m² nos dias oito e 15 do protocolo. Este plano de quimioterapia é repetido a cada 21 dias, até um máximo de seis ciclos. Neste estudo, o MST global foi de 125 dias.

Com o protocolo DAV foram reportadas toxicidades significativas associadas a mielossupressão (anemia, neutropenia e trombocitopenia) e a sintomatologia gastrointestinal, tendo sido interrompido o tratamento em 20% dos cães. Apesar da toxicidade apresentada, o estudo conclui que a associação dos agentes citotóxicos contemplados no protocolo DAV permitem prolongar o tempo de sobrevivência em cães com HSA avançado (Dervisis *et al.*, 2011)

9.2.1.5. Outros protocolos quimioterápicos com doxorrubicina

Além dos protocolos com DOX acima mencionados, outros estudos debateram-se sobre a associação de DOX a outros agentes quimioterápicos (Mullin & Clifford, 2020).

Semelhante ao protocolo DAV, foi avaliada a associação DOX com a dacarbazina. Este tratamento consiste na administração IV de DOX na dose de 30mg/m² no dia um e na administração IV de dacarbazina na dose de 200 mg/m² uma vez por dia, durante cinco dias consecutivos, iniciando aquando da administração da DOX. O tratamento é repetido a cada 21 dias. Finotello e colegas (2017) concluíram que os efeitos de toxicidade deste protocolo foram menos frequentes quando comparando com o protocolo DAV. Além disso, ao comparar o protocolo AC com a associação de DOX com dacarbazina demonstraram que esta associação quimioterápica promove um maior MST devido ao maior controlo de doença metastática, principalmente no estágio II do HSA (Finotello *et al.*, 2017).

A minociclina é um antibiótico com potente atividade anticologenase e demonstrou atividade antiangiogénica em modelos de ratos com determinados tumores (Sorenmo *et al.*, 2000). A sua associação ao protocolo AC, na dose de 5 mg/kg PO, uma vez ao dia desde o primeiro dia de tratamento, não evidenciou benefícios em cães com HSA face ao protocolo AC isolado ou da DOX como agente único (Sorenmo *et al.*, 2000).

Payne e colegas (2003) abordaram a associação da DOX com a ifosfamida como método de quimioterapia adjuvante em sarcomas em cães. O protocolo consiste na administração IV de ifosfamida na dose de 375 mg/m² no dia zero e na administração IV de DOX na dose de 30 mg/m² no dia 14 do tratamento. Este ciclo de tratamento é repetido a cada 14 dias, num total de três repetições. Os autores do estudo concluíram que o protocolo foi bem tolerado pelos cães, mas que o protocolo não demonstrou melhorias no MST.

A combinação entre a DOX e o deracoxib como método de quimioterapia adjuvante do HSA foi estudado por Kahn e colegas (2013). A cicloxigenase-2 (Cox-2) é uma enzima fundamental na produção de prostaglandinas que promovem inflamação, dor e febre, além de estarem associadas à promoção da tumorigénese. A expressão elevada de Cox-2 por células tumorais ou estromais inibe a apoptose e permite a progressão do tumor (Stasinopoulos *et al.*, 2012). No protocolo abordado, a DOX foi administrada IV na dose de 30 mg/m² a cada duas semanas num máximo de cinco tratamentos e o deracoxib, um inibidor seletivo da Cox-2, foi administrado PO, na dose de 1 a 2 mg/kg, diariamente, sete dias após a administração da DOX. Neste estudo, a implementação do deracoxib não melhorou o MST em cães com HSA esplénico (Kahn *et al.*, 2013).

9.2.1.6. Epirrubicina

A epirrubicina é um citotóxico pertencente ao grupo dos antibióticos antitumorais, sendo um derivado semissintético da DOX. A utilização de epirrubicina como quimioterápico adjuvante em HSA foi estudada devido à menor incidência de cardiotoxicidade (Ganzina, 1983).

Num estudo realizado por Kim e colegas (2007), a epirrubicina foi administrada IV na dose de 30 mg/m² a cada três semanas, durante quatro a seis ciclos. Os tempos medianos de sobrevivência dos cães envolvidos no estudo foram 345, 93, e 68 dias nos estádios I, II e III, respetivamente. Nesta investigação, os autores concluíram que o protocolo com epirrubicina é igualmente eficaz em comparação com protocolos quimioterápicos à base de DOX. No entanto, apresenta uma maior toxicidade gastrointestinal e é mais dispendioso. Ainda assim, é a alternativa de eleição à DOX em cães com doença cardíaca (Kim *et al.*, 2007).

9.2.1.7. Ifosfamida

A ifosfamida é um citotóxico que requiere ativação metabólica hepática, pertencente ao grupo dos agentes alquilantes (Gustafson & Bailey, 2020). Este quimioterápico foi estudado por Rassnick e colegas como tratamento adjuvante em diversos tumores caninos (2000) e,

posteriormente, em gatos com sarcoma (2006). Com base na investigação realizada, concluíram que a dose adequada de ifosfamida em cães é entre 350 a 375 mg/m² e em gatos é de 900 mg/m², ambas administradas IV a cada três semanas. O MST dos cães com HSA presentes no estudo foi de 147 dias (Rassnick *et al.*, 2000).

Os efeitos de toxicidade associados à ifosfamida estão relacionados com mielossupressão (neutropenia) e com nefrotoxicidade, sendo que esta última pode induzir dano no epitélio vesical (Gustafson & Bailey, 2020). Como forma de prevenir a toxicidade urotelial em cães é aconselhado a diurese salina e o uso de mesna (Rassnick *et al.*, 2000).

9.2.2. Quimioterapia metronômica

A quimioterapia metronômica (MC) consiste na administração de forma contínua, por via oral, de fármacos em doses baixas, com o objetivo de inibir ou atrasar a progressão tumoral. Os fármacos utilizados podem inibir a angiogênese tumoral, modular a resposta imunitária do tumor ou promover um estado de latência tumoral. Esta estratégia quimioterápica apresenta menor risco de toxicidade do que a quimioterapia convencional, estando associada a menos efeitos adversos graves (Biller, 2014).

Um dos quimioterápicos mais estudados na MC no tratamento do HSA é a ciclofosfamida. Esta deve ser administrada PO, na dose entre 12,5 e 15 mg/m² a cada 24 horas e pode ser associada a anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (Lana *et al.*, 2007). Num estudo com 33 cães com HSA esplênico foi avaliado o MST entre o protocolo DOX como tratamento único e a combinação de DOX com posterior ciclofosfamida metronômica, sempre após esplenectomia. Neste estudo, o protocolo com ciclofosfamida foi bem tolerado, contudo não houve uma melhoria significativa no tempo de sobrevivência dos pacientes. Estes resultados podem ser justificados pela presença de cães com estágio III e por haver diferentes doses de ciclofosfamida administradas entre pacientes (Matsuyama *et al.*, 2017). Em dois outros estudos, o uso de ciclofosfamida metronômica, após protocolo com DOX, demonstrou aumento do tempo de sobrevivência em comparação com o tratamento isolado de DOX. Porém, nestes estudos foram associados outros fármacos, nomeadamente a etoposida (50 mg/m² PO, a cada 24 horas) e piroxicam (Lana *et al.*, 2007), piroxicam, firocoxib ou meloxicam e talidomida (2 a 3 mg/kg PO a cada 24 ou 48 horas) (Finotello *et al.*, 2017).

A talidomida é um imunomodelador capaz de inibir a angiogênese através da inibição do VEGF, do bFGF e do fator alfa de necrose tumoral, porém possui ação teratogénica (Finotello *et al.*, 2017). Tal como referido acima, no estudo realizado por Finotello e colegas (2017), a administração de talidomida associada à ciclofosfamida, após protocolo MTD com DOX e esplenectomia, apresentou aumentos significativos nos tempos medianos até à metastização e de sobrevivência quando comparado com o protocolo com DOX. Num outro estudo com 15 cães, a talidomida foi iniciada, após esplenectomia, na dose de 8,7 mg/kg a cada 24 horas PO,

demonstrando um MST de 172 dias, sendo de 303 dias em cães em estágio II e de 40 dias em estágio III (Bray *et al.*, 2018).

O uso de clorambucil na MC foi avaliado num estudo com 36 cães com diversas neoplasias, das quais cinco correspondiam a HSA. Neste estudo, o clorambucil foi administrado PO, diariamente, na dose de 4 mg/m², resultando na estabilidade da doença em três dos cães com HSA e num MST de 140 dias (Leach *et al.*, 2012). Este quimioterápico pode ser utilizado como alternativa à ciclofosfamida, em casos de cistite hemorrágica (Finotello *et al.*, 2017).

Tripp e colegas (2011) avaliaram o uso de lomustina em alternativa a quimioterápicos que provocam cistite hemorrágica. Em doses citotóxicas, a lomustina pode causar distúrbios gastrointestinais, mielossupressão e hepatotoxicidade. Neste estudo foram avaliados 81 cães com diversas neoplasias, dos quais 18 apresentavam HSA. A lomustina foi administrada PO, na dose de 2,84 mg/m², diariamente, sendo descontinuada em quase 30% dos cães devido a toxicidade associada. Nos cães com HSA, este protocolo quimioterápico, demonstrou um MST de 120 dias, independentemente do estágio clínico.

A associação de AINEs a diversos protocolos quimioterápicos tem tido cada vez maior interesse. Os inibidores seletivos da COX-2 têm sido explorados como agentes antiangiogénicos em diversos estudos, bem como a associação de meloxicam e carprofeno, ainda que com menor frequência (Tripp *et al.*, 2011; Leach *et al.*, 2012; Biller, 2014; Finotello *et al.*, 2017). No estudo realizado por Leach e colegas (2012), não foram detetadas diferenças significativas no intervalo livre de progressão da doença entre o grupo de cães em que apenas foi aplicado o protocolo com clorambucil e o grupo em que foi associado um inibidor da COX-2.

9.2.3. Quimioterapia em gatos

A investigação da quimioterapia aplicada a gatos diagnosticados com HSA é muito reduzida e os poucos estudos existentes apresentam um reduzido número de indivíduos.

Num estudo que inclui 53 casos de HSA felino, apenas cinco gatos receberam quimioterapia. A um dos gatos foi administrado o protocolo VAC após excisão incompleta do tumor no plano dorsal nasal, tendo sobrevivido mais de 3,5 anos. Dois gatos com exérese incompleta de HSA subcutâneo receberam diferentes protocolos: um foi tratado com ciclofosfamida associada a mitoxantrona, sobrevivendo 440 dias, e o outro com DOX administrada IV cada 21 dias durante quatro ciclos, sobrevivendo 290 dias. O protocolo com DOX foi também aplicado num gato com HSA visceral com margens cirúrgicas completas, tendo sobrevivido 150 dias. Por fim, num gato com HSA visceral com margens cirúrgicas incompletas, recebeu carboplatina, sobrevivendo por 60 dias (Johannes *et al.*, 2007).

McAbee e colegas (2005) avaliaram 18 gatos com HSA cutâneo. Em dez destes gatos foi realizada exérese cirúrgica, sendo que em cinco casos a excisão foi incompleta. Neste estudo, dois gatos com excisão incompleta receberam tratamento quimioterápico com DOX por via intravenosa, tendo sobrevivido 1003 e 1460 dias. O tempo de sobrevivência destes animais foi

significativamente superior ao dos gatos com exérese incompletas que não receberam quimioterapia.

Num estudo com 59 gatos diagnosticados com diversas neoplasias foi avaliada a eficácia da carboplatina. Este citotóxico foi administrado por via IV, na dose de 240 mg/m² a cada 21 ou 28 dias, tendo sido detetada neutropenia grave por mielossupressão em 13% dos gatos após o primeiro ciclo de tratamento. Dos animais em estudo, apenas um apresentava HSA que, após o protocolo quimioterápico, verificou-se a redução do tamanho do tumor (Kisseberth *et al.*, 2008).

Em alguns estudos isolados, os gatos receberam quimioterapia adjuvante com o objetivo de aumentar o tempo de sobrevivência. Um gato com HSA mesentérico foi submetido a cirurgia de redução tumoral e posteriormente tratado com DOX, administrada por via IV, na dose de 1mg/kg a cada 21 dias, num total de dois protocolos de cinco ciclos, com sobrevivência de 432 dias após diagnóstico (Simon *et al.*, 2022). Num outro estudo, um gato com HSA esplénico, após submetido a esplenectomia, foi tratado com DOX e, após confirmação de metastização, recebeu tratamento com protocolo VAC, sobrevivendo 201 dias (Goddard *et al.*, 2024).

O uso de MC também tem sido investigado nos gatos. Num estudo com 24 gatos com diversas neoplasias, a MC com ciclofosfamida demonstrou baixa toxicidade, sendo os efeitos secundários mais comuns a sintomatologia gastrointestinal transitória e a toxicidade renal (Leo *et al.*, 2014). Num relato de um caso, um gato com HSA vesical foi submetido a cistotomia parcial, com excisão completa do tumor, e, após diagnóstico histopatológico, foi iniciado MC com ciclofosfamida, talidomida e meloxicam durante oito meses, tendo sido o protocolo bem tolerado. À data da emissão do relato, 896 dias após a cirurgia, o paciente encontrava-se bem de saúde (McNally *et al.*, 2023).

9.3. Imunoterapia

A imunoterapia pode ser uma estratégia terapêutica alternativa contra o cancro, que tem como objetivo aumentar a sobrevivência dos cães com HSA e a vantagem de apresentar menos efeitos adversos, comparativamente à quimioterapia (Mullin & Clifford, 2020).

A administração do imunomodelador muramil-tripeptídeo fosfatidiletanolamina lipossomal (L-MTP-PE), em associação com protocolo AC após esplenectomia por HSA, foi avaliada em cães. O L-MTP-PE potencia a atividade tumorocida dos monócitos e, consequentemente, o seu efeito anti-metastático. Neste estudo, os cães tratados com L-MTP-PE apresentaram um MST superior ao do grupo tratado com o protocolo AC, com 9,1 meses e 5,7 meses, respetivamente (Vail *et al.*, 1995).

Num outro estudo foi investigada a utilização de uma vacina alogénica contra o HSA em associação com DOX, em 28 cães. Este protocolo foi bem tolerado, sendo o efeito adverso mais comum diarreia ligeira a moderada. O MST dos cães cujo tratamento incluiu a vacina foi de 182 dias, sendo superior ao do grupo dos cães tratados exclusivamente com DOX (133 dias) (U'Ren *et al.*, 2007). Contudo, a vacina não demonstrou um aumento significativo na sobrevivência dos

cães, sendo que outros estudos com protocolo DOX isolado reportaram tempos de sobrevivência superiores a 133 dias (Kahn *et al.*, 2013).

No estudo desenvolvido por Lucroy e colegas (2020) foi avaliada a eficácia da administração da vacina tumoral autóloga em cães com estágio III de HSA, após exérese cirúrgica. Esta vacina tem a vantagem de apresentar ao sistema imunitário diversos alvos antigénicos relacionados com as células neoplásicas e com o estroma tumoral. A terapêutica vacinal foi bem tolerada pelos animais e não surgiram efeitos adversos associados. O MST dos cães tratados com a vacina autóloga foi semelhante ao dos animais tratados com quimioterapia convencional (142 dias) e superior ao tratamento cirúrgico exclusivo. Porém, 12,5% dos cães com tratamento vacinal apresentaram uma sobrevivência superior a um ano, o que não foi alcançado com a quimioterapia convencional neste estudo.

9.4. Radioterapia

A radioterapia tem sido aplicada como tratamento paliativo em situações de HSA cutâneo e cardíaco. Alguns estudos avaliaram o uso de radioterapia paliativa em HSA cutâneo não passível de ressecção ou quando a excisão cirúrgica resulta em margens incompletas. Apesar do protocolo ter sido bem tolerado em cães e de, em alguns casos, ter reduzido a dimensão do HSA, não demonstrou qualquer melhoria no MST dos cães, quando comparando com protocolos quimioterápicos (Hillers *et al.*, 2007; Bulakowski *et al.*, 2008).

O uso da radiação hipofracionada no HSA cardíaco demonstrou diminuir a frequência de tamponamento cardíaco e, consequentemente, a necessidade de pericardiocentese. Num dos estudos, o MST dos cães foi de 2,5 meses (Nolan *et al.*, 2017), enquanto noutro estudo mais recente foi de 137 dias (Wakamatsu *et al.*, 2025).

9.5. Terapêuticas Alvo-dirigidas

O HSA canino expressa diversos recetores da família da tirosina quinase, tais como o PDGFR, o VEGFR e o recetor do fator de células estaminais (Yonemaru *et al.*, 2006). A inibição destes recetores tem sido alvo de estudos *in vitro* como possível tratamento do HSA. Os fármacos em avaliação incluem o masitinib, o imatinib e o dasatinib, que demonstraram inibir o crescimento tumoral e induzir a apoptose do HSA, porém as doses necessárias para eficácia *in vivo* poderão provocar toxicidade significativa (Lyles *et al.*, 2012; Dickerson *et al.*, 2013).

Num outro estudo Gardner e colegas (2015) avaliaram a administração de um outro inibidor da tirosina quinase, o toceranib, após protocolo com DOX em cães com HSA em estágio I ou II. O uso do toceranib não demonstrou melhorar o intervalo livre de doença nem a sobrevivência global dos animais em estudo.

A angiotoxina biespecífica do fator de crescimento epidérmico (eBAT) é um fármaco desenvolvido em laboratório que atua em células tumorais que expressem o EGFR e o recetor do ativador do plasminogénio do tipo uroquinase. Ambos os recetores são expressos no HSA canino, possibilitando a utilização da eBAT. Num estudo de Borgatti e colegas (2017), a eBAT

foi administrada a cães com HSA após esplenectomia e previamente ao protocolo com DOX. Os animais cujo tratamento incluiu eBAT apresentaram um MST de 8,5 meses e uma taxa de sobrevivência aos 6 meses de 70% dos cães, valores superiores aos observados no grupo controle que não foi recebeu eBAT.

9.6. Terapêuticas Alternativas

O uso de terapias alternativas pode ser considerado aquando da indisponibilidade de outros fármacos no mercado. O polissacarídeo peptídeo proveniente do cogumelo *Corioulus versicolor* é um agente bioativo que demonstrou atrasar a progressão de metástases e aumentar o tempo de sobrevivência de cães após esplenectomia por HSA, em comparação com cães submetidos exclusivamente à exérese tumoral (Brown & Reetz, 2012).

O uso do composto Yunnan Baiyao utilizado na medicina tradicional chinesa, tem sido associado ao controlo de condições hemorrágicas, inclusive no HSA canino. Apesar de estudos *in vitro* terem demonstrado que o fitoterápico induz a apoptose em linhas celulares de HSA canino (Wirth *et al.*, 2016), o mesmo resultado não foi observado num estudo *in vivo* em cães com hemorragias orais, revelando não melhorar os parâmetros de coagulação (Tansey *et al.*, 2018).

9.7. Novas Terapêuticas

A terapia fotodinâmica consiste na ativação de fotossensibilizadores pela luz, na presença de oxigénio molecular, induzindo a formação de espécies reativas de oxigénio capazes de provocar a morte celular direta e/ou a oclusão de vasos sanguíneos. Este tratamento tem sido utilizado com eficácia em diversas neoplasias, contudo em tumores profundos, não demonstrou alcançar os mesmos resultados (Rocha *et al.*, 2019). Num estudo com oito cães com HSA cutâneo, a terapia fotodinâmica resultou na remissão completa de 90% das lesões tratadas e sem evidência de recidiva tumoral. Esta terapêutica demonstrou ser menos invasiva que a cirurgia, permitindo um tempo de recuperação mais curto (Rocha *et al.*, 2019).

A eletroquimioterapia (ECT) é um procedimento alternativo à exérese cirúrgica de neoplasias cutâneas e subcutâneas em humanos, cães e gatos. Este tratamento consiste na administração de um agente quimioterápico, cuja penetração celular é potenciada por pulsos elétricos, aumentando os efeitos citotóxicos de forma localizada. Devido ao seu efeito vasoconstritor, a ECT além de ser usada como monoterapia, pode ser associada à cirurgia para minimizar hemorragias (De Nardi *et al.*, 2023). Num estudo com 30 cães diagnosticados com sarcomas de tecidos moles, dos quais dois correspondiam a HSA cutâneo, foi avaliada a combinação de ECT adjuvante com tratamento cirúrgico. Esta associação foi bem tolerada pelos animais e demonstrou uma diminuição da recidiva tumoral (Spugnini *et al.*, 2019).

No HSA cutâneo, a ECT enquanto monoterapia pode ser útil em lesões disseminadas múltiplas e, como tratamento adjuvante cirúrgico pode ter interesse em casos cujas margens cirúrgicas adequadas são difíceis de alcançar devido à extensão e/ou localização do tumor, ou pelo número de lesões presentes (De Nardi *et al.*, 2023).

10. Prognóstico

O prognóstico do HSA canino e felino depende da localização primária do tumor, do estágio da doença, da terapia implementada e, de forma não consensual, do grau histopatológico (Mullin & Clifford, 2020). O grau histopatológico é determinado pela diferenciação celular, pleomorfismo nuclear, necrose tumoral e índice mitótico. Embora alguns autores relacionem o HSA de baixo grau histopatológico a maior sobrevivência (Ogilvie *et al.*, 1996), outros não corroboram essa associação (McSporran, 2009).

De um modo geral, o HSA caracteriza-se por um comportamento biológico agressivo, resultando num prognóstico desfavorável (Mullin & Clifford, 2020).

10.1. Prognóstico do HSA visceral canino

No HSA esplênico, os fatores com maior impacto prognóstico são o estadiamento clínico e a terapia instituída. Cães em estágio I, sem rotura esplênica e sem metástases, apresentam um MST superior aos cães em estádios mais avançados (Kahn *et al.*, 2013; Batschinski *et al.*, 2018). Quando apenas se procede à esplenectomia, o MST varia entre 19 e 86 dias (Prymak *et al.*, 1988; Göritz *et al.*, 2013; Wendelburg *et al.*, 2015; Batschinski *et al.*, 2018). A combinação do tratamento cirúrgico com protocolos de quimioterapia adjuvante aumenta significativamente o MST, variando entre 87 e 355 dias, dependendo do protocolo e do estágio clínico do animal (Hammer *et al.*, 1991; Sorenmo *et al.*, 1993; Sorenmo *et al.*, 2004; Kahn *et al.*, 2013). Apesar do uso de protocolos quimioterápicos, a taxa de sobrevivência aos 12 meses não ultrapassa os 10% (Mullin & Clifford, 2020).

O prognóstico do HSA hepático e cardíaco primários é comparável ao do HSA esplênico (Mullin & Clifford, 2020). Na ausência de tratamento, os cães com HSA cardíaco primário não tendem a sobreviver mais de duas semanas (Mullin *et al.*, 2016), enquanto aquando da exérese cirúrgica, o MST pode variar entre os 30 e 90 dias (Weisse *et al.*, 2005; Ployart *et al.*, 2013). Quando, após a cirurgia, é associado tratamento quimioterápico, o MST aumenta para valores de 175 a 189 dias (Weisse *et al.*, 2005). Em situações cujo único tratamento foi a quimioterapia, os cães demonstraram um MST de 116 dias (Mullin *et al.*, 2016).

Contrariamente aos restantes HSA viscerais, o HSA renal primário demonstrou ter um prognóstico ligeiramente mais favorável, devido a menores taxas de hemoperitонеus e de metástases. A nefrectomia dos cães, com ou sem quimioterapia adjuvante, permitiu um MST de 278 dias (Locke & Barber, 2006).

10.2. Prognóstico do HSA cutâneo canino

O HSA cutâneo canino possui uma perspetiva clínica positiva, quando equiparado ao HSA visceral. Quando o tumor apenas invade a derme, a excisão cirúrgica tende a ser curativa, com um MST entre 780 e 987 dias. Porém, quando localizado na região ventral ou associado a sinais indução de radiação UV, tais como lesões actínicas em locais predispostos, a sobrevivência pós-

exérese é superior, registrando-se MST de 1570 e 1085 dias, respectivamente (Szivek *et al.*, 2012). Em contrapartida, em casos cujo HSA já apresenta invasão subcutânea e/ou intramuscular é recomendado tratamento cirúrgico e quimioterapia adjuvante devido ao maior risco de metástases (Schultheiss, 2004; Bulakowski *et al.*, 2008). Quando é efetuada cirurgia e quimioterapia, o MST descrito é de oito a nove meses em cães com HSA intramuscular, e de oito a mais de três anos em cães com HSA subcutâneo (Bulakowski *et al.*, 2008; Shiu *et al.*, 2011).

10.3. Prognóstico do HSA felino

O HSA visceral felino, embora raro, apresenta prognóstico desfavorável, dado que a maioria dos pacientes apresenta doença metastática aquando do diagnóstico (Johannes *et al.*, 2007). Após exérese cirúrgica do tumor primário, o MST descrito varia entre 77 e 197 dias, sendo menor em casos de hemoperitoneus (Culp *et al.*, 2008, 2010).

Por oposição, o HSA cutâneo felino revela um prognóstico mais promissor. A excisão cirúrgica do HSA dérmico permite um MST entre os nove meses e quatro anos (McAbee *et al.*, 2005; Johannes *et al.*, 2007). Quando há invasão subcutânea ou intramuscular, a taxa de metástases e recidiva tumoral tendem a aumentar (McAbee *et al.*, 2005).

O tratamento com quimioterapia adjuvante permite o aumento da sobrevivência, tanto no HSA cutâneo, como no visceral (McAbee *et al.*, 2005; Culp *et al.*, 2008; Goddard *et al.*, 2024).

11. Casos Clínicos

Os casos clínicos expostos referem-se a três pacientes com HSA visceral e cutâneo. Os dois casos de HSA visceral foram diagnosticados em canídeos, enquanto o HSA cutâneo é referente a um felino. Com esta abordagem, visa-se avaliar as localizações primárias tumorais e tratamentos implementados e os respetivos prognósticos subsequentes na espécie canina e felina.

11.1. Caso clínico 1

11.1.1. Apresentação do paciente e História pregressa

O caso clínico 1 refere-se a um canídeo, macho orquiectomizado, de raça Labrador, com 28,5 kg de peso e 10 anos, vacinado e desparasitado corretamente que deu entrada no HVO a 7 de outubro de 2020, por relatos de letargia e prostração há um dia, sem alterações de apetite.

O paciente não padecia de outras doenças concomitantes, apenas de salientar que tinha sido submetido a TPLO esquerda 40 dias antes à consulta acima referida.

11.1.2. Exame Físico

Ao exame físico o animal apresentava mucosas pálidas, abdómen dilatado com dor à palpação, taquicardia e pulso periférico de difícil deteção, coincidindo com sinais de choque. Os restantes parâmetros do exame físico encontravam-se dentro da normalidade. Tendo em conta

o quadro clínico observado, procedeu-se de imediato à estabilização do animal e à realização de exames complementares de diagnóstico.

11.1.3. Exames Complementares de Diagnóstico

Aquando da cateterização venosa periférica do paciente colheu-se sangue para realização de hemograma, análises bioquímicas, perfil de coagulação e ionograma, sendo os parâmetros dispostos na Tabela 33.

O hemograma demonstrou anemia regenerativa e leucocitose (Tabela 33). Os parâmetros bioquímicos estavam dentro dos valores de referência. Contudo, as provas de coagulação demonstraram aumento do tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) (236,1 s) e o tempo de protombrina (PT) normal (15,2 s).

Enquanto se aguardavam os resultados laboratoriais, efetuaram-se exames imagiológicos complementares. A ecografia abdominal revelou a presença de grande quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal, comprometendo a avaliação ecográfica dos órgãos e impedindo a identificação do baço. Procedeu-se, então, à abdominocentese ecoguiada para colheita de uma amostra do líquido livre de modo a avaliar as suas características. A nível macroscópico, o líquido apresentava-se hemorrágico e não coagulava, sendo compatível com hemoperitôneo. Foi, também, avaliado o hematócrito (HCT) da efusão (28%) e comparado com o valor do sangue periférico (24,4%), sendo compatível com uma hemorragia peritoneal ativa.

Radiograficamente, o tórax não apresentava alterações, enquanto no abdómen havia perda de definição dos órgãos associado ao aumento difuso da radiopacidade.

Atendendo ao resultado dos exames complementares, realizou-se tipificação sanguínea, obtendo-se o resultado DEA 1.1 negativo, e iniciou-se a transfusão de concentrado de eritrócitos.

11.1.4. Terapêutica de Emergência e Cirúrgica

A dupla cateterização periférica do paciente permitiu administrar fluidoterapia para correção da hipovolémia. Iniciou-se a administração de uma solução isotónica de lactato de ringer a uma taxa que melhorasse a perfusão sanguínea, 100 ml/h.

Após estabilização, o paciente foi de imediato encaminhado para a preparação cirúrgica para laparotomia exploratória por suspeita de hemorragia interna associada a rotura esplénica.

De acordo com as categorias anestésicas da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), o paciente foi classificado como ASA 4. A pré-medicação foi efetuada com metadona (0,3mg/kg) e midazolam (0,2 mg/kg) por via IV, a indução com propofol (2 mg/kg IV) e, posteriormente, para manutenção recorreu-se ao isoflurano. Administrou-se meloxicam (0,2 mg/kg por via subcutânea (SC)) e amoxicilina associado a ácido clavulânico (15 mg/kg IV) previamente à cirurgia.

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com a cabeça e o tórax ligeiramente elevados em relação ao abdómen. Iniciou-se a laparotomia exploratória com aspiração do líquido livre abdominal, o que permitiu identificar a rotura de um nódulo esplénico. Procedeu-se, então,

à esplenectomia cautelosa, bem como à exérese do segmento de mesentério adjacente. Seguidamente, explorou-se a cavidade abdominal para avaliar a possível existência de outros nódulos. Observaram-se pequenas alterações na coloração da superfície hepática e não se observaram outras lesões nodulares. Por fim, procedeu-se ao encerramento do abdómen e o baço foi acondicionado para envio a exame histopatológico. O diagnóstico histopatológico foi conclusivo para HSA de um nódulo esplênico de 5 cm de diâmetro.

11.1.4.1. Monitorização pós-cirúrgica

Nos dois dias subsequentes à cirurgia, o paciente permaneceu hospitalizado, apresentando-se hemodinamicamente compensado, apesar da anemia persistente. Foi instituída antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico (15 mg/kg IV a cada 12h), AINE com meloxicam (0,1 mg/kg SC a cada 24h) e analgesia com metadona (0,2 mg/kg IM a cada 8h). Foi ainda implementada fluidoterapia com Lactado de Ringer a uma taxa de manutenção de 40 ml/h.. Realizaram-se controlos ecográficos, nos quais se identificou presença de líquido livre residual junto ao rim esquerdo. A monitorização diária do microhematócrito evidenciou aumento do valor de 20% no pós-cirúrgico imediato para 24% após 48 horas. Atendendo à evolução clínica favorável, o paciente foi autorizado a regressar ao domicílio com manutenção da antibioterapia por mais seis dias, analgesia com tramadol (2 mg/kg PO a cada 12h durante seis dias), protetor gástrico com omeprazol (40 mg PO a cada 24h durante seis dias) e alteração de AINE para carprofeno (3,5 mg/kg PO a cada 24h por três dias).

Após três dias, o paciente foi reavaliado: a sutura apresentava drenagem abundante de líquido inflamatório, o abdómen encontrava-se sem líquido livre e o hemograma demonstrou aumento da leucocitose e anemia regenerativa (Tabela 33). Foi, por isso, instituída antibioterapia adicional com metronidazol (17,5 mg/kg PO a cada 12h durante sete dias).

Na reavaliação seguinte, dois dias depois, o paciente apresentava dor abdominal, mucosas pálidas e seroma na região da sutura, o qual foi drenado. Analiticamente, o valor do microhematócrito aumentou para 30%. Com base na avaliação clínica, manteve-se a antibioterapia, o protetor gástrico, a analgesia, tendo-se alterado o AINE para firocoxib (8 mg/kg PO a cada 24h durante cinco dias). Após quatro dias, na nova reavaliação, a sutura apresentava discreta quantidade de líquido inflamatório, a palpação abdominal era indolor e, ecograficamente, não se identificava líquido livre. Considerando a evolução clínica, optou-se pela manutenção da medicação previamente instituída por mais cinco dias.

11.1.5. Estadiamento Clínico

Duas semanas após a esplenectomia, os tutores consentiram a realização de estadiamento clínico. Procedeu-se à TAC das regiões torácica e abdominal, bem como à PAAF do fígado. Os resultados da citologia hepática não revelaram indícios de metastização hepática. A TAC revelou ausência de alterações significativas na cavidade torácica, sem sinais de

metástases pulmonares ou dos linfonodos. Por outro lado, na cavidade abdominal, identificaram-se dois nódulos no mesentério adjacente ao rim esquerdo, medindo aproximadamente 0,2 cm e 0,8 cm, cujas características imagiológicas são compatíveis com metástases de HSA. De acordo com os achados clínicos, o paciente foi estadiado em T2N0M1 (estádio III) e foi sugerido iniciar protocolo quimioterápico DOX com o objetivo de aumentar o tempo de sobrevivência.

11.1.6. Terapêutica quimioterápica com DOX e efeitos adversos

A quimioterapia foi iniciada 26 dias após a cirurgia (02/11/2020). As análises sanguíneas prévias revelaram anemia regenerativa, com hematócrito de 33,7%, e a ecografia abdominal de controlo evidenciou um nódulo no mesentério de 0,7 cm de diâmetro e ausência de líquido livre. Procedeu-se à administração de maropitant (1 mg/kg IV) e, posteriormente, administrou-se a doxorubicina (30 mg/m² IV, administrada lentamente). O paciente não apresentou reações adversas imediatas à quimioterapia. Prescreveu-se omeprazol (1,4 mg/kg PO a cada 24h) e maropitant (2 mg/kg PO a cada 24h) por quatro dias.

À data de 12 de novembro o paciente compareceu para segunda sessão de quimioterapia. Em casa, mantinha o apetite, demonstrando, contudo, tremores intermitentes e ligeira letargia. O hemograma, além da anemia (HCT 35,6%), evidenciou leucopenia (3,85 K/μL) por neutropenia (0,69 K/μL) e ligeira trombocitopenia (105 K/μL). Ao exame físico detetou-se dor abdominal e pirexia. A ecografia abdominal não revelou presença de líquido livre. Administrou-se maropitant (1 mg/kg IV), enrofloxacina (5 mg/kg SC) e paracetamol (10 mg/kg IV). Após a normalização da temperatura corporal, prescreveu-se maropitant (2,6 mg/kg PO a cada 24h por quatro dias), enrofloxacina (7 mg/kg PO a cada 24h durante 10 dias) e paracetamol (9 mg/kg PO a cada 12h por dois dias). O paciente recebeu alta hospitalar e indicação para retornar em caso de agravamento dos sinais clínicos.

No dia seguinte, o canídeo retornou devido a prostração e pirexia persistente, tendo sido hospitalizado por três dias para fluidoterapia e controlo da pirexia. As análises sanguíneas revelaram anemia (HCT 35,6%) e normalização dos leucócitos (6,45 K/μL). Durante o período de internamento foi mantida a medicação anteriormente prescrita e adicionado meloxicam (0,1 mg/kg SC a cada 24h). Os controlos ecográficos nunca revelaram a presença de líquido livre. No dia 16 efetuou-se novo hemograma que demonstrou diminuição do HCT (30,1%), leucocitose (19,69 K/μL) e neutrofilia (16,3 K/μL). Nesse dia, o paciente teve alta hospitalar com prescrição de enrofloxacina e omeprazol por oito dias.

A 23 de novembro efetuou-se controlo analítico do hemograma, verificando-se anemia não regenerativa (35,1), eritrócitos a 5,6 M/μL, hemoglobina a 11,2 g/dL e leucograma dentro dos valores de referência.

11.1.7. Terapêutica quimioterápica com ciclofosfamida

Devido à reação adversa à doxorrubicina, iniciou-se quimioterapia metronômica com ciclofosfamida. A 10 de dezembro, a radiografia torácica não revelou metástases e a ecografia abdominal identificou uma massa com 0,9 cm adjacente ao rim esquerdo, sem líquido livre. Analiticamente, os valores da ALT, albumina e creatinina estavam dentro dos valores de referência, e o hemograma evidenciou anemia não regenerativa (34,9%), com eritrócitos de 5,42 M/ μ L e hemoglobina de 12,0 g/dL. Instituiu-se, então, ciclofosfamida (10 mg/m² PO a cada 48h), alternando com firocoxib (8 mg/kg PO a cada 48h). Adicionalmente, prescreveu-se omeprazol e um estimulante imunológico durante um mês.

Um mês após o início da MC, o exame físico do paciente não revelou alterações significativas, demonstrando ligeiro aumento do peso corporal. Ecograficamente, não se observou líquido livre. O hemograma revelou anemia não regenerativa (HCT 30,1%), eritrócitos a 4,85 M/ μ L e hemoglobina a 12,0 g/dL, e os parâmetros bioquímicos estavam dentro dos valores de referência. Manteve-se o protocolo de ciclofosfamida com firocoxib e adicionou-se WeHemo® (4ml PO a cada 24h).

A 9 de fevereiro de 2021, o paciente apresentou-se com taquipneia, prostração e hiporexia há 48 horas. Ao exame físico, identificou-se mucosas pálidas, taquipneia, palpação abdominal tensa e dolorosa e pulso periférico fraco. O hemograma evidenciou anemia (HCT 23%) e a ecografia abdominal revelou líquido livre em quantidade moderada, que após, abdominocentese, constatou-se ser sangue. Tendo em conta o diagnóstico de HSA com metástases abdominais e a presença de sangue livre no peritôneo, os tutores optaram pela eutanásia do canídeo.

A necrópsia do corpo foi efetuada, revelando a presença de duas massas adjacentes ao rim esquerdo, com 2,4 cm e 1,3 cm de diâmetro, e vários nódulos disseminados pelo mesentério com dimensões inferiores a 5 mm.

11.2. Caso Clínico 2

11.2.1. Apresentação do paciente e História pregressa

O caso clínico 2 diz respeito a um canídeo, macho orquiectomizado, de raça Beagle, com 13,2 kg de peso e 11 anos, vacinado e desparasitado corretamente que deu entrada no HVO com queixas de prostração e anorexia desde há dois dias. O paciente não apresentava doenças concomitantes.

11.2.2. Exame Físico

Ao exame físico o canídeo apresentava mucosas pálidas, taquipneia, abdômen distendido e doloroso à palpação, pulso femoral fraco e hipertermia, coincidindo com sinais de choque. Os restantes parâmetros do exame físico encontravam-se dentro da normalidade.

Considerando o quadro clínico observado, procedeu-se à estabilização do paciente e realização de exames complementares.

11.2.3. Exames Complementares de Diagnóstico

No hemograma observou-se anemia regenerativa, leucocitose por neutrofilia e monocitose e trombocitopenia, já o perfil bioquímico apenas mostrou ligeiro aumento das enzimas hepáticas (Tabela 33).

As provas de coagulação evidenciaram aumento do aPTT (242,1s) e do PT (19,5s).

No exame ecográfico abdominal identificou-se líquido livre em grande quantidade e um nódulo esplênico roturado, pelo que se procedeu à abdominocentese para avaliação do líquido. O HCT da efusão peritoneal era semelhante ao do sangue periférico, pelo que se suspeitou de hemoperitонеu por rotura de nódulo esplênico. Antes de se avançar para cirurgia, efetuou-se radiografia torácica, observando-se três nódulos bem definidos com dimensões entre os cinco e oito milímetros, compatíveis com metástases.

Informou-se o tutor sobre a possibilidade de metástases pulmonares e este optou por avançar para esplenectomia. Realizou-se, então, a tipificação sanguínea e iniciou-se a transfusão de concentrado de eritrócitos consoante o resultado (DEA 1.1 positivo).

11.2.4. Terapêutica de Emergência e Cirúrgica

Através da cateterização venosa periférica administrou-se de solução isotónica de lactato de ringer a uma taxa de 40ml/h, com o objetivo de corrigir a hipovolemia.

Previamente à cirurgia, administrou-se antibióterapia com amoxicilina e ácido clavulânico na dose de 18 mg/kg IV) e AINE com meloxicam na dose de 0,2 mg/kg SC. A pré-medicação foi efetuada com metadona (0,3mg/kg) e midazolam (0,2 mg/kg) por via IV, a indução com propofol (2 mg/kg IV) e, usou-se isoflurano para manutenção cirúrgica.

O paciente foi colocado em decúbito dorsal e procedeu-se à esplenectomia por laparotomia. Aquando da cirurgia, identificaram-se dois nódulos no baço, um dos quais roturado. Após a remoção do baço, avaliou-se a cavidade abdominal, identificando-se apenas alterações no fígado: superfície hepática irregular e a presença de um nódulo com 4,2 cm de diâmetro. Por último, encerrou-se a cavidade a abdominal e o baço foi acondicionado para envio a exame histopatológico. O diagnóstico histopatológico foi conclusivo para HSA esplênico com um nódulo de 5,8 cm e outro de 2,3 cm.

11.2.4.1. Monitorização pós-cirúrgica

O canídeo permaneceu hospitalizado por dois dias, mantendo-se hemodinamicamente estável. Manteve-se a antibióterapia em curso a cada 12 horas e adiciona-se analgesia (metadona 0,2mg/kg IM a cada 12h) e fitomenadiona à dose de 2,5 mg/kg SC a cada 12 horas. O valor do HCT aumentou para 26% no segundo dia após a cirurgia. Atendendo à evolução favorável, o paciente teve indicação de alta hospitalar, mantendo a antibióterapia em curso por mais sete dias, analgesia com tramadol e prolongou-se a fitomenadiona por 28 dias.

Após sete dias, o paciente retornou para reavaliação e consulta de oncologia. Ao exame físico apresentava mucosas pálidas, taquipneia e relatos de prostração desde o dia anterior. À ecografia abdominal identificou-se grande quantidade de líquido livre, tendo a abdominocentese subsequente confirmado tratar-se de novo hemoperitoneu. Suspeitou-se de ruptura de outro nódulo de HSA, possivelmente localizado no fígado. Face à evolução clínica e à suspeita de metástases pulmonares e hepáticas, os tutores optaram pela eutanásia.

Tabela 33 – Análises clínicas de ingresso dos casos clínicos 1,2 e 3 (hemograma e painel bioquímico)

	Hemograma	Valores de referência	Painel Bioquímico	Valores de referência
Caso Clínico 1	HCT: 24,4% Eritrócitos: 4,12 M/ μ L Hemoglobina: 9,4 g/dL VCM*: 65,0 fL Reticulócitos: 115,4 K/ μ L Plaquetas: 254 K/ μ L Leucócitos: 29,86 K/ μ L Linfócitos: 4,4 K/ μ L Monócitos: 6,4 K/ μ L Neutrófilos: 18,06 K/ μ L Eosinófilos: 0,6 K/ μ L Basófilos: 0,4 K/ μ L	37,3 - 61,7% 5,65 - 8,87 M/ μ L 13,1 - 20,5 g/dL 61,6 - 73,5 fL 10,0 - 110 K/ μ L 148 - 484 K/ μ L 5,05 - 16,76 K/ μ L 1,05 - 5,10 K/ μ L 0,16 - 1,12 K/ μ L 2,95 - 11,64 K/ μ L 0,06 - 1,23 K/ μ L 0,00 - 0,10 K/ μ L	Glucose: 102 mg/dL Creatinina: 0,55 mg/dL Ureia: 9 mg/dL Proteínas totais: 6,6 g/dL Albumina: 2,3 g/dL Globulina: 4,3 U/L ALT: 20 U/L ALP: 35 U/L	70 - 143 mg/dL 0,5 - 1,8 mg/dL 7 - 27 mg/dL 5,2 - 8,2 g/dL 2,2 - 3,9 g/dL 2,5 - 4,5 g/dL 10 - 125 U/L 23 - 212 U/L
Caso Clínico 2	HCT: 19% Eritrócitos: 3,86 M/ μ L Hemoglobina: 8,9 g/dL VCM*: 73,2 fL Reticulócitos: 139,7 K/ μ L Plaquetas: 98 K/ μ L Leucócitos: 28,86 K/ μ L Linfócitos: 4,9 K/ μ L Monócitos: 7,2 K/ μ L Neutrófilos: 15,86 K/ μ L Eosinófilos: 0,7 K/ μ L Basófilos: 0,02 K/ μ L	37,3 - 61,7% 5,65 - 8,87 M/ μ L 13,1 - 20,5 g/dL 61,6 - 73,5 fL 10,0 - 110 K/ μ L 148 - 484 K/ μ L 5,05 - 16,76 K/ μ L 1,05 - 5,10 K/ μ L 0,16 - 1,12 K/ μ L 2,95 - 11,64 K/ μ L 0,06 - 1,23 K/ μ L 0,00 - 0,10 K/ μ L	Glucose: 113 mg/dL Creatinina: 1,1 mg/dL Ureia: 20 mg/dL Proteínas totais: 8,1 g/dL Albumina: 2,2 g/dL Globulina: 5,9 g/dL ALT: 154 U/L ALP: 295 U/L	70 - 143 mg/dL 0,5 - 1,8 mg/dL 7 - 27 mg/dL 5,2 - 8,2 g/dL 2,2 - 3,9 g/dL 2,5 - 4,5 g/dL 10 - 125 U/L 23 - 212 U/L
Caso Clínico 3	HCT: 20,9% Eritrócitos: 5,95 M/ μ L Hemoglobina: 8,8 g/dL VCM*: 50,2 fL Reticulócitos: 51,9 K/ μ L Plaquetas: 159 K/ μ L Leucócitos: 16,89 K/ μ L Linfócitos: 4,60 K/ μ L Monócitos: 1,72 K/ μ L Neutrófilos: 10,12 K/ μ L Eosinófilos: 0,35 K/ μ L Basófilos: 0,09 K/ μ L	30,3 - 52,3 % 6,54 - 12,20 M/ μ L 9,8 - 16,2 g/dL 35,9 - 53,1 fL 3,0 - 50,0 K/ μ L 151 - 600 K/ μ L 2,87 - 17,02 K/ μ L 0,92 - 6,88 K/ μ L 0,05 - 0,67 K/ μ L 2,30 - 10,29 K/ μ L 0,17 - 1,57 K/ μ L 0,01 - 0,26 K/ μ L	Glucose: 155 mg/dL Creatinina: 1,6 mg/dL Ureia: 22 mg/dL Proteínas totais: 8,8 g/dL Albumina: 3,7 g/dL Globulina: 5,1 g/dL ALT: 121 U/L ALP: 76 U/L	74 - 159 mg/dL 0,8 - 2,4 mg/dL 16 - 36 mg/dL 5,7 - 8,9 g/dL 2,2 - 4,0 g/dL 2,8 - 5,1 g/dL 12 - 130 U/L 14 - 111 U/L

11.3. Caso Clínico 3

11.3.1. Apresentação do paciente e História pregressa

O caso clínico 3 refere-se a um felídeo, fêmea ovariohisterectomizada, sem raça definida, com 7 anos de idade e 3,2 kg de peso, não vacinada e de ambiente exclusivo interno, que deu entrada no HVO com relatos de uma lesão persistente no pavilhão auricular direito há pelo menos oito semanas. O paciente não apresentava doenças concomitantes e a anamnese revelou exposição prolongada a radiação UV.

11.3.2. Exame Físico

O exame físico foi bastante limitado devido ao comportamento agressivo da paciente. No ápice do pavilhão auricular esquerdo observou-se um nódulo subcutâneo com cerca de 1,5 cm de diâmetro, hemorrágico e ulcerado, doloroso à palpação. No bordo lateral do pavilhão auricular direito identificou-se uma lesão actínica com dimensões aproximadas de 0,3 cm por 2cm de coloração avermelhada e não dolorosa à palpação. Dos parâmetros vitais apenas foi possível proceder à auscultação cardiorrespiratória, que não apresentava alterações.

A anamnese associada à pelagem branca, destacou a neoplasia como principal diagnóstico diferencial. Agendaram-se, então, exames pré-cirúrgicos sob sedação.

11.3.3. Exames Complementares de Diagnóstico

À data agendada procedeu-se à sedação com metadona (0,3 mg/kg IM), quetamina (5mg/kg IM) e dexmedetomidina (10 µg/kg IM). Realizou-se estudo radiográfico com três projeções torácicas, não revelando alterações, e análises sanguíneas, cujos resultados estão dispostos na Tabela 33. O painel bioquímico não revelou alterações, enquanto no hemograma identificou-se anemia regenerativa. Recomendou-se transfusão de concentrado de eritrócitos, não tendo sido autorizado pelos tutores.

11.3.4. Terapêutica Cirúrgica

Previamente à cirurgia, administrou-se cefazolina (22 mg/kg IV) e meloxicam (0,1 mg/kg SC). Procedeu-se à otectomia total bilateral. A manutenção anestésica foi efetuada com isoflurano. Durante o procedimento cirúrgico, a fluidoterapia instituída foi solução de Lactado de Ringer à taxa de 12ml/h e implementou-se uma infusão contínua de analgesia de fentanil (5µg/kg/h) e quetamina (10µg/kg/min). A cirurgia decorreu dentro da normalidade, tendo as peças de amputação sido enviadas para exame histopatológico.

11.3.5. Monitorização pós-cirúrgica

Após a otectomia, a paciente permaneceu hospitalizada para controlo analgésico. Foi mantida a fluidoterapia com solução glucosada a 5% a uma taxa de 6 ml/h e a infusão contínua de analgesia por 24 horas. A medicação instituída foi cefazolina (22 mg/kg IV a cada 12h), meloxicam (0,05 mg/kg SC a cada 24h), buprenorfina (0,03 mg/kg IV a cada 8h) e gabapentina (16 mg/kg PO a cada 12 h). Durante o internamento a paciente demonstrou pânico e hiporexia, pelo que teve alta hospitalar condicionada ao terceiro dia.

Prescreveu-se cefalexina (20 mg/kg PO a cada 8h, por oito dias), meloxicam (0,05mg/kg PO a cada 24h por três dias), buprenorfina (0,03 mg/kg sublingual a cada 12h, por três dias).

Dez dias após a cirurgia, realizou-se reavaliação sob sedação. Observou-se lesões crostosas no pavilhão auricular esquerdo e presença de abundante cerúmen em ambos os canais auditivos. Por oposição, a sutura do lado direito apresentava-se limpa. O controlo do microhematócrito revelou nova diminuição do valor (15%) que deveria ser investigado, contudo, os tutores não autorizaram novos exames complementares. Removeram-se os pontos das suturas, manteve-se a medicação anteriormente instituída e iniciou-se tratamento empírico tópico com sulfato de neomicina para a otite bilateral durante 10 dias

Após oito dias, procedeu-se a nova reavaliação: evidenciou-se o bom aspeto das suturas. Efetuou-se novo controlo do microhematócrito tendo o valor aumentado para 20%.

11.3.6. Diagnóstico e Prognóstico

O resultado do exame histopatológico identificou o pavilhão auricular direito com presença de dermatite perivascular discreta, não se identificando células neoplásicas. No pavilhão auricular esquerdo foi diagnosticado hemangiossarcoma dérmico com margens de 1,5 cm.

Face à melhoria clínica gradual e em consequência do diagnóstico, recomendou-se reavaliação em três meses. Três meses após a cirurgia, a paciente retornou para estudo radiográfico e hemograma sob efeito de gabapentina. Ao exame físico observou-se a região periauricular minuciosamente, não se identificando novas lesões nem alterações na coloração da pele, todos os parâmetros vitais encontravam-se dentro da normalidade. O estudo radiográfico torácico não revelou sinais de doença metastática. O hemograma apresentou todos os parâmetros dentro dos valores de referência com o HCT a 39,6%. Considerando a evolução favorável aconselhou-se avaliação semestral, as quais não foram acompanhadas pela autora.

12. Discussão

O HSA é uma neoplasia maligna com comportamento bastante agressivo que acomete mais frequentemente canídeos do que felídeos (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

Os casos clínicos apresentados referem-se a dois canídeos com HSA esplénico e a um felídeo com HSA dérmico. Os canídeos encontravam-se dentro da faixa etária reportada como a

de maior risco para o desenvolvimento desta neoplasia, sendo que o cão do caso clínico 1 pertencia a uma raça com predisposição para HSA (Labrador Retriever) (Griffin *et al.*, 2021). O caso clínico 3 refere-se a um felídeo diagnosticado com HSA dérmico, sendo este o HSA mais frequentemente diagnosticado em gatos (Johannes *et al.*, 2007).

Nos dois primeiros casos, os canídeos apresentaram-se com sinais de choque hipovolémico por hemoperitонеu agudo, sem historial de trauma recente. Nestas circunstâncias, a rotura de HSA esplénico deve ser integrada na lista de diagnósticos diferenciais (Mullin & Clifford, 2019). A estabilização hemodinâmica dos animais em choque hipovolémico deve ser iniciada o quanto antes através da administração IV de cristalóides isotónicos, suplementação de oxigénio por meio de cânula nasal e do controlo da causa adjacente (Herold *et al.*, 2008; Mullin & Clifford, 2019).

A colocação de dois cateteres venosos periféricos teve como objetivo realizar a colheita de sangue para hemograma, bioquímicas séricas e provas de coagulação, bem como para permitir a administração IV de lactato de Ringer e manter uma via disponível para eventual transfusão sanguínea. O diagnóstico deve proceder-se com a realização de ecografia abdominal e radiografia torácica para avaliar a silhueta cardíaca e o parênquima pulmonar.

Em ambos os casos, o hemograma revelou anemia regenerativa, que é frequente em HSA canino (Mullin & Clifford, 2019, 2020). No caso clínico 2, foi ainda detetada trombocitopenia e aumento da aPTT e da PT, também alterações hematológicas frequentes em HSA (Mullin & Clifford, 2019, 2020), enquanto no caso clínico 1 apenas foi detetado aumento da aPTT. No leucograma pode existir leucocitose por neutrofilia, o que se verificou em ambos os casos (Mullin & Clifford, 2019, 2020). Quanto às análises bioquímicas, apenas o caso 2 apresentou alterações, nomeadamente hipoalbuminemia com hiperglobulinemia e aumento das enzimas hepáticas, alterações por vezes encontradas em cães com HSA (Mullin & Clifford, 2020; Griffin *et al.*, 2021).

Os exames imagiológicos dos casos clínicos 1 e 2 confirmaram a presença de efusão peritoneal, a qual, após abdominocentese, foi identificada como de origem hemorrágica. No caso clínico 1, a avaliação radiográfica do tórax não evidenciou alterações significativas e a ecografia abdominal mostrou-se inconclusiva quanto à causa da efusão peritoneal, não tendo sido possível visualizar o baço. Estes achados são compatíveis com o que pode ocorrer em casos de rotura de massas esplénicas associadas a HSA (Mullin & Clifford, 2019, 2020).

No caso clínico 2, a radiografia torácica revelou a presença de três nódulos compatíveis com metástases pulmonares e a ecografia abdominal evidenciou um nódulo esplénico roturado. Com base nos resultados dos exames complementares e na apresentação clínica, o HSA foi estabelecido como o diagnóstico diferencial principal. Considerando a suspeita de doença metastática e o prognóstico reservado, foram discutidas com os tutores as opções de intervenção cirúrgica ou eutanásia, tendo estes optado pela realização da cirurgia (Griffin *et al.*, 2021).

Os pacientes dos casos clínicos 1 e 2 foram então tipificados e iniciou-se a transfusão sanguínea de acordo com os resultados que decorreu ao longo da cirurgia e no pós-cirúrgico.

Em ambos os casos, procedeu-se à laparotomia para esplenectomia, uma vez que a excisão cirúrgica é o tratamento preferencial (Herold *et al.*, 2008). As esplenectomias decorreram sem intercorrências ou complicações associadas. A laparotomia permitiu avaliar o peritонеu, que no caso clínico 1, não foram identificados indícios de metástases. Por oposição, no caso clínico 2, foi observado um segundo nódulo esplênico e um nódulo hepático. Não se efetuou biópsia hepática nem lobectomia hepática devido às alterações no perfil de coagulação, à anemia e à trombocitopenia.

O diagnóstico definitivo foi alcançado através de análise histopatológica do baço, sendo o método ideal para o diagnóstico (Griffin *et al.*, 2021). O baço é a localização primária mais frequente do HSA canino, sendo que dois terços das neoplasias esplênicas roturadas são malignas e destas, outros dois terços são diagnosticadas como HSA (Mullin & Clifford, 2019). O HSA visceral apresenta uma alta taxa de metastização aquando do diagnóstico, sendo os locais mais comuns de metastização canina são o fígado, o omento, o peritонеu e os pulmões (Batschinski *et al.*, 2018). A maioria dos cães com HSA visceral apresentam-se em clínica por emergência associada a rotura do tumor, manifestando sinais clínicos relacionados com anemia e choque hipovolémico (Mullin & Clifford, 2019).

O prognóstico de canídeos com HSA esplênico que apenas são submetidos a tratamento é cirúrgico é considerado fraco, com MST entre 19 e 86 dias (Prymak *et al.*, 1988; Göritz *et al.*, 2013; Wendelburg *et al.*, 2015). A combinação do tratamento quimioterápico ao cirúrgico aumenta significativamente o MST, pelo que foi aconselhado a realização de estadiamento e quimioterapia adjuvante nos casos clínicos 1 e 2 (Hammer *et al.*, 1991; Sorenmo *et al.*, 1993; Sorenmo *et al.*, 2004; Kahn *et al.*, 2013).

O canídeo do segundo caso clínico não realizou TAC porque à data do agendamento o paciente surgiu com novo hemoperitонеu. O estadiamento deste paciente foi efetuado com base nos exames complementares anteriores e nos achados cirúrgicos compatíveis com doença metastática, sendo estadiado em estágio III (T2N1M1), uma vez que o tumor primário apresentava mais de 5 cm de diâmetro, os linfonodos mesentéricos estavam aumentados e havia suspeita de metástases pulmonares e hepáticas. O paciente foi eutanasiado a esta data, nove dias após o diagnóstico.

No caso clínico 1, a realização de TAC e citologia hepática, como recomendadas para estadiamento (Mullin & Clifford, 2019), permitiu classificar o paciente no estágio III (T2N0M1), uma vez que o tumor primário roturou, não havia envolvimento dos linfonodos, mas a TAC revelou presença de metástases no peritонеu. Os tutores foram informados do prognóstico desfavorável, com tempo de sobrevivência reduzido devido ao estadiamento, mas que poderia ser ligeiramente aumentado com protocolo quimioterápico. Por exemplo, num estudo de Sorenmo e colegas (1993), o protocolo com AC após esplenectomia permitiu um MST de 87 dias em cães no estágio III. Apesar do protocolo quimioterápico não garantir um prolongamento significativo da sobrevivência, os tutores decidiram avançar com o tratamento. Iniciou-se protocolo com DOX, tendo sido realizada apenas uma sessão por aparecimento de efeitos

adversos graves associados ao tratamento: leucopenia por neutropenia e trombocitopenia (mielossupressão), os quais estão descritos como sinais de citotoxicidade da DOX (Gustafson & Bailey, 2020).

Devido aos efeitos adversos do protocolo com DOX, optou-se por instituir quimioterapia metronômica no caso clínico 1. Iniciou-se então protocolo de quimioterapia metronômica com ciclofosfamida e firocoxib, que demonstrou resultados positivos (Lana *et al.*, 2007). Contudo, num estudo com cães em estágio III não demonstrou aumento significativo no MST (Matsuyama *et al.*, 2017). O paciente demonstrou aumento ligeiro do peso, manteve a boa disposição e não apresentou sinais clínicos de cistite hemorrágica, que poderia surgir associado à ciclofosfamida (Charney *et al.*, 2003). Após 61 dias de tratamento, o paciente surgiu com hemoperitонеu, possivelmente por rotura de algum dos nódulos peritoneais, tendo sido, por isso, eutanasiado.

No caso clínico 1, o paciente apresentou uma sobrevivência de 125 dias, sendo superior ao MST apresentado quando é realizada apenas esplenectomia (Wendelburg *et al.*, 2015) e superior ao MST apresentado em cães no estágio III que efetuaram tratamento semelhante (Matsuyama *et al.*, 2017).

Quanto ao caso clínico 3, o felídeo, de pelagem branca e com historial de exposição prolongada à radiação UV, apresentou-se com lesões dermatológicas ulcerativas nos pavilhões auriculares. A lista de diagnósticos diferenciais da lesão apresentada inclui carcinoma das células escamosas, hemangioma, dermatite actínica, HSA e fibrossarcoma (Mullin & Clifford, 2019).

Aquando da cirurgia, o hemograma revelou anemia, achado frequente em pacientes com HSA cutâneo (Mullin & Clifford, 2019), e monocitose. A otectomia total bilateral decorreu sem intercorrências, e as peças cirúrgicas foram enviadas para análise histopatológica, exame indispensável para o diagnóstico definitivo (Griffin *et al.*, 2021). A histopatologia indicou a presença de dermatite perivascular discreta no pavilhão auricular direito, compatíveis com dermatite actínica, e de HSA dérmico no pavilhão auricular esquerdo, com margens cirúrgicas de 1,5cm.

Nos felídeos, a localização primária mais frequente do HSA é a pele. O HSA dérmico felino apresenta um prognóstico mais favorável equiparando com outros HSA, com MST entre os nove meses e os quatro anos aquando de ressecção cirúrgica (McAbee *et al.*, 2005; Johannes *et al.*, 2007). A exérese cirúrgica com margens laterais de uma a dois centímetros que inclua um plano fascial em profundidade permite, geralmente, a excisão completa do tumor, não sendo necessário tratamento quimioterápico (Szivek *et al.*, 2012; Mullin & Clifford, 2020). A taxa de metastização nestes casos é considerada baixa (Johannes *et al.*, 2007).

No caso clínico 3, a radiografia torácica não evidenciou alterações compatíveis com metástases e os linfonodos não se encontravam alterados à palpação, pelo que o paciente foi classificado no estágio I (T1N0M0). Tendo em consideração o diagnóstico de HSA dérmico e as margens cirúrgicas de 1,5 cm, não foi recomendado a implementação de outros tratamentos. Foi aconselhado reavaliações periódicas semestrais e, posteriormente, anuais. Na primeira

reavaliação, a paciente não revelou sinais de recidiva tumoral local nem de doença metastática. Não foi possível obter dados adicionais de seguimento clínico relativamente a este paciente.

As opções terapêuticas implementadas nos casos de HSA devem ser adaptadas de forma individualizada a cada paciente, consoante a apresentação clínica, estadiamento, prognóstico e flexibilidade do tutor.

Conclusão

O estágio curricular é uma componente fundamental do curso MIMV, uma vez que permite consolidar conhecimentos, aplicá-los à prática clínica e contactar com a realidade do exercício da medicina veterinária.

A elaboração do relatório de estágio permitiu à autora adquirir e aprofundar conhecimentos, obtidos ao longo do curso, através da revisão bibliográfica realizada nas diversas áreas médicas. A monografia desenvolvida sobre o hemangiossarcoma canino e felino foi importante na aquisição de conhecimento relativos a esta neoplasia, incluindo a apresentação clínica, etiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Com este trabalho foi possível concluir que o hemangiossarcoma é uma neoplasia relativamente frequente em cães, com localização primária, maioritariamente, visceral (baço, coração, fígado). Infelizmente, frequentemente, o diagnóstico é efetuado em situações de roturas tumorais, o que torna o prognóstico bastante reservado devido à alta taxa de metastização. Em animais seniores, a realização semestral ou anual de exames complementares, tais como hemograma, parâmetros bioquímicos, radiografia torácica e ecografia abdominal, podem permitir a identificação e tratamento precoce de neoplasias, melhorando assim o prognóstico.

A realização do estágio curricular no Hospital Veterinário do Oeste revelou-se enriquecedora na evolução profissional e pessoal. O estágio foi concluído com a perceção de aquisição de competências e de um maior sentido de responsabilidade, essenciais para o futuro exercício da prática veterinária.

Bibliografia

- AAFP. (2020). *Jfms clinical practice 813 2020 AAHA/AAFP Feline Vaccination Guidelines*.
- Abou Asa, S., Mori, T., Maruo, K., Khater, A., El-sawak, A., Abd el-Aziz, E., Yanai, T., & Sakai, H. (2015). Analysis of genomic mutation and immunohistochemistry of platelet-derived growth factor receptors in canine vascular tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(3), 237–245. <https://doi.org/10.1111/VCO.12035>,
- Alonso-Miguel, D., García-San José, P., González Sanz, S., Clarés Moral, I., & Pérez-Alenza, M. D. (2021). Evaluation of palliative therapy, alone or in combination with toceranib phosphate, in dogs diagnosed with metastatic or recurrent beta-cell neoplasia. *New Zealand veterinary journal*, 69(4), 234–239.
- Alonso, F. H., Christopher, M. M., Paes, P. R. O., & Al, E. (2021). The predominance and diagnostic value of neutrophils in differentiating transudates and exudates in dogs. *Veterinary clinical pathology*, 50(3), 384–393. <https://doi.org/10.1111/VCP.12987>
- Alsaihati, B. A., Ho, K. L., Watson, J., Feng, Y., Wang, T., Dobbin, K. K., & Zhao, S. (2021). Canine tumor mutational burden is correlated with TP53 mutation across tumor types and breeds. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24836-9>
- Alves de Souza, R. C., & Camacho, A. A. (2006). Neurohormonal, hemodynamic, and electrocardiographic evaluations of healthy dogs receiving long-term administration of doxorubicin. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1319–1325.
- Armbrust, L. J., Biller, D. S., Bamford, A., Chun, R., Garrett, L. D., & Sanderson, M. W. (2012). Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(9), 1088–1094. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.240.9.1088>,
- Bajwa, J. (2019). Canine otitis externa - Treatment and complications. *Canadian Veterinary Journal*, 60(1), 97–99.
- Batschinski, K., Nobre, A., Vargas-Mendez, E., Tedardi, M. V., Cirillo, J., Cestari, G., Ubukata, R., & Dagli, M. L. Z. (2018). Canine visceral hemangiosarcoma treated with surgery alone or surgery and doxorubicin: 37 cases (2005-2014). *The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne*, 59(9), 967–972. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197439/>
- Behrend, E. N., Kooistra, H. S., Nelson, R., Reusch, C. E., & Scott-Moncrieff, J. C. (2013). Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 acvim consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1292–1304.
- Bellows, J., Berg, M. L., Dennis, S., Harvey, R., Lobprise, H. B., Snyder, C. J., Stone, A. E. S., & Van de Wetering, A. G. (2019). 2019 AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(2), 49–69.
- Bennaim, M., Shiel, R. E., & Mooney, C. T. (2019). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Veterinary Journal*, 252.

- Bertasio, C., Boniotti, M. B., Lucchese, L., Ceglie, L., Bellinati, L., Mazzucato, M., Furlanello, T., D'incau, M., & Natale, A. (2020). Detection of New *Leptospira* Genotypes Infecting Symptomatic Dogs: Is a New Vaccine Formulation Needed? *Pathogens*, 9(6), 1–20.
- Bertazzolo, W., Dell'Orco, M., Bonfanti, U., Ghisleni, G., Caniatti, M., Masserdotti, C., Antoniazzi, E., Crippa, L., & Roccabianca, P. (2005). Canine angiosarcoma: Cytologic, histologic, and immunohistochemical correlations. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(1), 28–34.
- Bertram, C. A., Müller, K., Klopffleisch, R., & Al, E. (2018). Genital Tract Pathology in Female Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a Retrospective Study of 854 Necropsy Examinations and 152 Biopsy Samples. *Journal of comparative pathology*, 164, 17–26.
- Biller, B. (2014). Metronomic chemotherapy in veterinary patients with cancer: Rethinking the targets and strategies of chemotherapy. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 44(5), 817–829. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.05.003>
- Boland, L. A., & Barrs, V. R. (2017). Peculiarities of feline hyperadrenocorticism: Update on diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(9), 933–947.
- Boller, M., & Fletcher, D. J. (2012). RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 1: Evidence analysis and consensus process: Collaborative path toward small animal CPR guidelines. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1111/J.1476-4431.2012.00758.X>
- Boller, M., & Fletcher, D. J. (2020). Update on Cardiopulmonary Resuscitation in Small Animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(6), 1183–1202.
- Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93–101.
- Borgatti, A., Koopmeiners, J. S., Sarver, A. L., Winter, A. L., Stuebner, K., Todhunter, D., Rizzardi, A. E., Henriksen, J. C., Schmechel, S., Forster, C. L., Kim, J. H., Froelich, J., Walz, J., Henson, M. S., Breen, M., Lindblad-Toh, K., Oh, F., Pilbeam, K., Modiano, J. F., & Vallera, D. A. (2017). Safe and effective sarcoma therapy through bispecific targeting of EGFR and uPAR. *Molecular Cancer Therapeutics*, 16(5), 956–965.
- Borgatti, A., Winter, A. L., Stuebner, K., Scott, R., Ober, C. P., Anderson, K. L., Feeney, D. A., Vallera, D. A., Koopmeiners, J. S., Modiano, J. F., & Froelich, J. (2017). Evaluation of 18-F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography/ computed tomography (PET/CT) as a staging and monitoring tool for dogs with stage-2 splenic hemangiosarcoma - A pilot study. *PLoS ONE*, 12(2).
- Boston, S. E., Higginson, G., & Monteith, G. (2011). Concurrent splenic and right atrial mass at presentation in dogs with HSA: A retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(5), 336–341. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5603>,
- Brainard, B. M., Boller, M., Fletcher, D. J., Boller, E., Boysen, S. R., Burkitt, J. M., Cheng, T., Clarke, D. L., Crump, K. L., Davidow, E. B., Guenther, C. L., Guillaumin, J., Hammond, T. N., Iacovetta, C., Linklater, A. K. J., Liu, D. T., Pang, D. S. J., Peruski, A. M., Thomas, E. K., & Wells, R. J. (2012). RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR.

- Part 5: Monitoring. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1111/J.1476-4431.2012.00751.X>
- Bray, J. P., Orbell, G., Cave, N., & Munday, J. S. (2018). Does thalidomide prolong survival in dogs with splenic haemangiosarcoma? *Journal of Small Animal Practice*, 59(2), 85–91.
- Brioschi, V., & Arthurs, G. I. (2021). Cranial cruciate ligament rupture in small dogs (. *The Journal of small animal practice*, 62(12), 1037–1050. <https://doi.org/10.1111/JSAP.13404>
- Brown, D. C., & Reetz, J. (2012). Single agent Polysaccharopeptide delays metastases and improves survival in naturally occurring hemangiosarcoma. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/384301>,
- Bulakowski, E. J., Philibert, J. C., Siegel, S., Clifford, C. A., Risbon, R., Zivin, K., & Cronin, K. L. (2008). Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 122–128.
- Campos, A. G., Campos, J. A. D. B., Sanches, D. S., Dagli, M. L. Z., Matera, J. M., Campos, A. G., Campos, J. A. D. B., Sanches, D. S., Dagli, M. L. Z., & Matera, J. M. (2012). Immunohistochemical Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Splenic Hemangiomas and Hemangiosarcomas in Dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 2(4), 191–195. <https://doi.org/10.4236/OJVM.2012.24030>
- Carnio, A., Eleni, C., Cocumelli, C., Bartolomé Del Pino, L. E., Simeoni, S., Spallucci, V., & Scaramozzino, P. (2020). Evaluation of intrinsic and extrinsic risk factors for dog visceral hemangiosarcoma: A retrospective case-control study register-based in Lazio region, Italy. *Preventive veterinary medicine*, 181. <https://doi.org/10.1016/J.PREVETMED.2020.105074>
- Case, J. B., Maxwell, M., Aman, A., & Monnet, E. L. (2013). Outcome evaluation of a thoracoscopic pericardial window procedure or subtotal pericardectomy via thoracotomy for the treatment of pericardial effusion in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(4), 493–498. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.242.4.493>,
- Castilho, R. C., Lima, M. O., Cruz, M. F. R., Marquez, E. S., & Calderón, C. (2016). *Anemia hemolítica imunomediada em cães Hemolytic anemia imune-mediated in dogs*. 5(1d), 72-84.
- Chan, W. Y., Hickey, E. E., Page, S. W., Trott, D. J., & Hill, P. B. (2019). Biofilm production by pathogens associated with canine otitis externa, and the antibiofilm activity of ionophores and antimicrobial adjuvants. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(6), 682–692. <https://doi.org/10.1111/jvp.12811>
- Charney, S. C., Bergman, P. J., Hohenhaus, A. E., & McKnight, J. A. (2003). Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 Cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(10), 1388–1393.
- Cheng, N., Schulte, A. J., Santosa, F., & Kim, J. H. (2021). Machine learning application identifies novel gene signatures from transcriptomic data of spontaneous canine hemangiosarcoma.

Briefings in Bioinformatics, 22(4).

- Chun, R., Kellihan, H. B., Henik, R. A., & Stepien, R. L. (2010). Comparison of plasma cardiac troponin I concentrations among dogs with cardiac hemangiosarcoma, noncardiac hemangiosarcoma, other neoplasms, and pericardial effusion of nonhemangiosarcoma origin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(7), 806–811.
- Cleland, N. T., Morton, J., Delisser, P. J., & Al, E. (2021). Outcome after surgical management of canine insulinoma in 49 cases. *Veterinary and comparative oncology*, 19(3), 428–441.
- Clendaniel, D. C., Sivacolundhu, R. K., Sorenmo, K. U., Donovan, T. A., Turner, A., Arteaga, T., & Bergman, P. J. (2014). Association between macroscopic appearance of liver lesions and liver histology in dogs with splenic hemangiosarcoma: 79 cases (2004–2009). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(4), e6–e6.
- Clifford, C. A., Hughes, D., Beal, M. W., Henry, C. J., Drobatz, K. J., & Sorenmo, K. U. (2002). Vascular endothelial growth factor concentrations in body cavity effusions in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 16(2), 164.
- Clifford, C. A., Hughes, D., Beal, M. W., Mackin, A. J., Henry, C. J., Shofer, F. S., & Sorenmo, K. U. (2001). Plasma Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations in Healthy Dogs and Dogs with Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(2), 131.
- Clifford, C. A., Pretorius, E. S., Weisse, C., Sorenmo, K. U., Drobatz, K. J., Siegelman, E. S., & Solomon, J. A. (2004). Magnetic resonance imaging of focal splenic and hepatic lesions in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 330–338.
- Culp, W. T. N., Drobatz, K. J., Glassman, M. M., Baez, J. L., & Aronson, L. R. (2008). Feline visceral hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 148–152.
- Culp, W. T. N., Weisse, C., Kellogg, M. E., Gordon, I. K., Clarke, D. L., May, L. R., & Drobatz, K. J. (2010). Spontaneous hemoperitoneum in cats: 65 cases (1994–2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(9), 978–982.
- De Nardi, A. B., de Oliveira Massoco Salles Gomes, C., Fonseca-Alves, C. E., de Paiva, F. N., Linhares, L. C. M., Carra, G. J. U., dos Santos Horta, R., Ruiz Sueiro, F. A., Jark, P. C., Nishiya, A. T., de Carvalho Vasconcellos, C. H., Ubukata, R., Batschinski, K., Sobral, R. A., Fernandes, S. C., Biondi, L. R., De Francisco Strefezzi, R., Matera, J. M., Rangel, M. M. M. Dagli, M. L. Z. (2023). Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET. *Cancers*, 15(7), 2025.
- Del Busto, I., German, A. J., Treggiari, E., Romanelli, G., O'Connell, E. M., Batchelor, D. J., Silvestrini, P., & Murtagh, K. (2020). Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 34(3), 1135–1143. <https://doi.org/10.1111/JVIM.15751>
- Dervisis, N. G., Dominguez, P. A., Newman, R. G., Cadile, C. D., & Kitchell, B. E. (2011). Treatment with DAV for advanced-stage hemangiosarcoma in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(3), 170–178.

- Decreto-Lei n.º 82/2019 de 27 de junho, Pub. L. No. Diário da República n.º 121/2019, Série I
Ministério da Agricultura, Florestas e Desenvolvimento Rural, Diário da República.
- DiBartola, S. P., & Westropp, J. L. (2020). Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. Em
Small Animal Internal Medicine (pp. 686–692).
- Dickerson, E. B., Marley, K., Edris, W., Tyner, J. W., Schalk, V., MacDonald, V., Loriaux, M.,
Druker, B. J., & Helfand, S. C. (2013). Imatinib and dasatinib inhibit hemangiosarcoma and
implicate PDGFR- β and Src in tumor growth. *Translational Oncology*, 6(2), 158–168.
- Dickerson, E. B., Thomas, R., Fosmire, S. P., Lamerato-Kozicki, A. R., Bianco, S. R., Wojcieszyn,
J. W., Breen, M., Helfand, S. C., & Modiano, J. F. (2005). Mutations of phosphatase and
tensin homolog deleted from chromosome 10 in canine hemangiosarcoma. *Veterinary
Pathology*, 42(5).
- Dunaevich, A., Chen, H., Musseri, D., Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Aroch, I., & Segev, G. (2020).
Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings,
prognostic markers, and survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2507.
- EMA. (2021). *LETIFEND lyophilisate and solvent for solution for injection for dogs*.
- ESCCAP. (2018). Control of Ectoparasites in Dogs and Cats. Em *ESCCAP - European Scientific
Counsel Companion Animal Parasites* (6.^a edição, Número March). [https://www.esccap.org/
uploads/docs/mjy50wev_0720_ESCCAP_Guideline_GL3_v9_1p.pdf](https://www.esccap.org/uploads/docs/mjy50wev_0720_ESCCAP_Guideline_GL3_v9_1p.pdf)
- ESCCAP. (2019). ESCCAP - European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Em
Parasites Control of Vector-Borne Diseases in Dogs and Cats (3.^a edição).
https://www.esccap.org/uploads/docs/t2kkcbgl_0775_ESCCAP_Guideline_GL5_v9_1p.pdf
- ESCCAP. (2020). Worm control in dogs and cats. Em *ESCCAP - European Scientific Counsel
Animal Parasites* (6.^a edição, Vol. 6, Número February). [https://www.esccap.org/uploads/
docs/qjyqgckk_0778_ESCCAP_Guideline_GL1_v12_1p.pdf](https://www.esccap.org/uploads/docs/qjyqgckk_0778_ESCCAP_Guideline_GL1_v12_1p.pdf)
- Fiamengo, T. E., Runcan, E. E., Premanandan, C., Blawut, B., & Coutinho da Silva, M. A. (2020).
Evaluation of Biofilm Production by Escherichia coli Isolated From Clinical Cases of Canine
Pyometra. *Topics in companion animal medicine*, 39.
- Finotello, R., Stefanello, D., Zini, E., & Marconato, L. (2017). Comparison of doxorubicin–
cyclophosphamide with doxorubicin–dacarbazine for the adjuvant treatment of canine
hemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(1), 25–35.
- Flory, A., Kruglyak, K. M., Tynan, J. A., McLennan, L. M., Rafalko, J. M., Fiaux, P. C., Hernandez,
G. E., Marass, F., Nakashe, P., Ruiz-Perez, C. A., Fath, D. M., Jennings, T., Motalli-Pepio,
R., Wotrang, K., McCleary-Wheeler, A. L., Lana, S., Phillips, B., Flesner, B. K., Leibman, N.
F., ... Tsui, D. W. Y. (2022). Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-
cancer early detection “liquid biopsy” blood test in over 1,000 dogs using an independent
testing set: The CANcer Detection in Dogs (CANDiD) study. *PLoS ONE*, 17(4 April).
- Fukumoto, S., Miyasho, T., Hanazono, K., Saida, K., Kadosawa, T., Iwano, H., & Uchide, T.
(2015). Big endothelin-1 as a tumour marker for canine haemangiosarcoma. *Veterinary
Journal*, 204(3), 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.03.024>

- Ganzina, F. (1983). 4'-epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: a preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treatment Reviews*, 10(1), 1–22.
- García-Iglesias, M. J., Cuevas-Higuera, J. L., Bastida-Sáenz, A., De Garnica-García, M. G., Polledo, L., Perero, P., González-Fernández, J., Fernández-Martínez, B., & Pérez-Martínez, C. (2020). Immunohistochemical detection of p53 and pp53 Ser 392 in canine hemangiomas and hemangiosarcomas located in the skin. *BMC veterinary research*, 16(1).
- Garden, O. A., Kidd, L., Mexas, A. M., Chang, Y., Jeffery, U., Blois, S. L., Fogle, J. E., MacNeill, A. L., Lubas, G., Birkenheuer, A., Buoncompagni, S., Dandrieux, J. R. S., Loria, A. Di, Fellman, C. L., Glanemann, B., Goggs, R., Granick, J. L., LeVine, D. N., Sharp, C. R., ... Szladovits, B. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immune-mediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 313.
- Gardner, H. L., London, C. A., Portela, R. A., Nguyen, S., Rosenberg, M. P., Klein, M. K., Clifford, C., Thamm, D. H., Vail, D. M., Bergman, P., Crawford-Jakubiak, M., Henry, C., Locke, J., & Garrett, L. D. (2015). Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*, 11(1).
- Gifford, C. H., Morris, A. P., Kenney, K. J., & Estep, J. S. (2020). Diagnosis of insulinoma in a Maine Coon cat. *JFMS Open Reports*, 6(1).
- Goddard, A., Walters, K., & Campbell, K. (2024). Novel presentation of a feline patient with visceral and cervical lymph node hemangiosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(5).
- Goggs, R. (2020). Therapeutic Strategies for Treatment of Immune-Mediated Hemolytic Anemia. Em *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 50, Número 6, pp. 1327–1349). Vet Clin North Am Small Anim Pract.
- Gorden, B. H., Kim, J. H., Sarver, A. L., Frantz, A. M., Breen, M., Lindblad-Toh, K., O'Brien, T. D., Sharkey, L. C., Modiano, J. F., & Dickerson, E. B. (2014). Identification of three molecular and functional subtypes in canine hemangiosarcoma through gene expression profiling and progenitor cell characterization. *The American journal of pathology*, 184(4), 985–995.
- Gordon, S. G., Saunders, A. B., Wesselowski, S. R., & Al, E. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. Em *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 47, Número 5, pp. 955–975). W.B. Saunders.
- Göritz, M., Müller, K., Krastel, D., Staudacher, G., Schmidt, P., Kühn, M., Nickel, R., & Schoon, H. A. (2013). Canine splenic haemangiosarcoma: influence of metastases, chemotherapy and growth pattern on post-splenectomy survival and expression of angiogenic factors. *Journal of comparative pathology*, 149(1), 30–39.
- Griffin, M. A., Culp, W. T. N., & Rebhun, R. B. (2021). Canine and feline haemangiosarcoma. *The Veterinary record*, 189(9).
- Gustafson, D. L., & Bailey, D. B. (2020). Cancer Chemotherapy. Em *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology* (6.^a, pp. 182–208).
- Hagman, R. (2018). Pyometra in Small Animals. *The Veterinary clinics of North America. Small*

- animal practice*, 48(4), 639–661. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2018.03.001>
- Hammer, Ai. S., Couto, C. G., Filppi, J., Getzy, D., & Shank, K. (1991). Efficacy and Toxicity of VAC Chemotherapy (Vincristine, Doxorubicin, and Cyclophosphamide) in Dogs with Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(3), 160–166.
- Hargis, A. M., Ihrke, P. J., Spangler, W. L., & Stannard, A. A. (1992). A Retrospective Clinicopathologic Study of 212 Dogs with Cutaneous Hemangiomas and Hemangiosarcomas. *Veterinary Pathology*, 29(4), 316–328.
- Harris, M. E., Weatherton, L., & Bloch, C. P. (2020). Glucagon therapy in canines with an insulinoma: A retrospective descriptive study of 11 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 61(7), 737.
- Hart, B. L., Hart, L. A., Thigpen, A. P., & Willits, N. H. (2020). Assisting Decision-Making on Age of Neutering for 35 Breeds of Dogs: Associated Joint Disorders, Cancers, and Urinary Incontinence. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 388.
- Hawkins, E. C. (2019). Clinical Manifestations and Diagnostic Tests of Pleural Cavity and Mediastinal Disease. *Em Small Animal Internal Medicine* (pp. 360–370).
- Herold, L. V., Devey, J. J., Kirby, R., & Rudloff, E. (2008). Clinical evaluation and management of hemoperitoneum in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(1), 40–53.
- Hillers, K. R., Lana, S. E., Fuller, C. R., & LaRue, S. M. (2007). Effects of palliative radiation therapy on nonsplenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(4), 187–192.
- Hoehne, S. N., Kruppert, A. P., Boller, M., & Al, E. (2020). [Small animal cardiopulmonary - resuscitation in general practice]. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 162(12), 735-753.
- Holt, D., Van Winkle, T., Schelling, C., & Prymak, C. (1992). Correlation between thoracic radiographs and postmortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(10), 1535–1539.
- Hopper, K., Epstein, S. E., Fletcher, D. J., Boller, M., Duffy, T. C., Hess, J. C., Hoareau, G. L., Irizarry, R. L., Mellema, M. S., Nakamura, R. K., Purvis, D. W., Schropp, D. M., Seekins, M. B., & Sharp, C. R. (2012). RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 3: Basic life support. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22
- Hristov, M., & Weber, C. (2004). Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *Journal of cellular and molecular medicine*, 8(4), 498–508.
- Huang, X. L., Khan, M. I., Wang, J., Ali, R., Ali, S. W., Zahra, Q. ul A., Kazmi, A., Lolai, A., Huang, Y. L., Hussain, A., Bilal, M., Li, F., & Qiu, B. (2021). Role of receptor tyrosine kinases mediated signal transduction pathways in tumor growth and angiogenesis—New insight and futuristic vision. *International Journal of Biological Macromolecules*, 180, 739–752.
- Im, K. S., Graef, A. J., Breen, M., Lindblad-Toh, K., Modiano, J. F., & Kim, J. H. (2015). Interactions between CXCR4 and CXCL12 promote cell migration and invasion of canine hemangiosarcoma. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 315.
- Itoh, T., Kojimoto, A., Kojima, K., Mikawa, K., & Shii, H. (2022). Surgical creation of multiple

- drainage holes versus local injection of corticosteroids for treatment of aural hematomas in dogs: 51 dogs with 71 aural hematomas (2000–2017). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(S1), S15–S23.
- Ivančić, M., Long, F., & Seiler, G. S. (2009). Contrast harmonic ultrasonography of splenic masses and associated liver nodules in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(1), 88–94.
- Johannes, C. M., Henry, C. J., Turnquist, S. E., Hamilton, T. A., Smith, A. N., Chun, R., & Tyler, J. W. (2007). Hemangiosarcoma in cats: 53 cases (1992–2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(12), 1851–1856.
- Johnson-Delaney, C. A. (2020). Geriatric Ferrets. *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*, 23(3), 549–565. <https://doi.org/10.1016/J.CVEX.2020.04.002>
- Kahn, S. A., Mullin, C. M., De Lorimier, L. P., Burgess, K. E., Risbon, R. E., Fred, R. M., Drobatz, K., & Clifford, C. A. (2013). Doxorubicin and deracoxib adjuvant therapy for canine splenic hemangiosarcoma: A pilot study. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(3), 237.
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127–1140. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
- Kennis, R. A. (2013). Feline Otitis. Diagnosis and Treatment. Em *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 43, Número 1, pp. 51–56). Elsevier.
- Kim, J. H. (2020). PIK3CA mutations matter for cancer in dogs. Em *Research in Veterinary Science* (Vol. 133).
- Kim, J. H., Frantz, A. M., Anderson, K. L., Graef, A. J., Scott, M. C., Robinson, S., Sharkey, L. C., O'Brien, T. D., Dickerson, E. B., & Modiano, J. F. (2014). Interleukin-8 promotes canine hemangiosarcoma growth by regulating the tumor microenvironment. *Experimental cell research*, 323(1), 155–164.
- Kim, J. H., Graef, A. J., Dickerson, E. B., & Modiano, J. F. (2015). Pathobiology of Hemangiosarcoma in Dogs: Research Advances and Future Perspectives. *Veterinary sciences*, 2(4), 388–405.
- Kim, J. H., Megquier, K., Thomas, R., Sarver, A. L., Song, J. M., Kim, Y. T., Cheng, N., Schulte, A. J., Linden, M. A., Murugan, P., Oseth, L. A., Forster, C. L., Elvers, I., Swofford, R., Turner-Maier, J., Karlsson, E. K., Breen, M., Lindblad-Toh, K., & Modiano, J. F. (2021). Genomically complex human angiosarcoma and canine hemangiosarcoma establish convergent angiogenic transcriptional programs driven by novel gene fusions. *Molecular Cancer Research*, 19(5), 847–861.
- Kim, J. H., Schulte, A. J., Sarver, A. L., Lee, D., Angelos, M. G., Frantz, A. M., Forster, C. L., O'Brien, T. D., Cornax, I., O'Sullivan, M. G., Cheng, N., Lewellen, M., Oseth, L. A., Kumar, S., Bullman, S., Pedomallu, C. S., Goyal, S. M., Meyerson, M., Lund, T. C., ... Modiano, J. F. (2024). Hemangiosarcoma Cells Promote Conserved Host-derived Hematopoietic

- Expansion. *Cancer Research Communications*, 4(6), 1467–1480.
- Kim, S. E., Liptak, J. M., Gall, T. T., Monteith, G. J., & Woods, J. P. (2007). Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 Cases (1997-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(10), 1550–1557.
- Kirby, G. M., Mackay, A., Grant, A., Woods, P., McEwen, B., Khanna, C., Macri, J., Hayes, M. A., & Stalker, M. (2011). Concentration of lipocalin region of collagen XXVII Alpha 1 in the serum of dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 497–503.
- Kisseberth, W. C., Vail, D. M., Yaissle, J., Jeglum, K. A., Couto, C. G., Ward, H., Khanna, C., & Obradovich, J. E. (2008). Phase I clinical evaluation of carboplatin in tumor-bearing cats: A veterinary cooperative oncology group study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 83–88.
- Kline, Z. F., Whittington, J. K., & Coleman, D. A. (2016). Cutaneous Hemangiosarcoma in a Pacific Parrotlet (*Forpus coelestis*). *Journal of avian medicine and surgery*, 30(2), 152–158.
- Komáromy, A. M., Bras, D., Esson, D. W., Fellman, R. L., Grozdanic, S. D., Kagemann, L., Miller, P. E., Moroi, S. E., Plummer, C. E., Sapienza, J. S., Storey, E. S., Teixeira, L. B., Toris, C. B., & Webb, T. R. (2019). The future of canine glaucoma therapy. *Veterinary ophthalmology*, 22(5), 726–740.
- König, A., Hartmann, K., Mueller, R. S., Wess, G., & Schulz, B. S. (2019). Retrospective analysis of pleural effusion in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 21(12), 1102–1110.
- Kuzi, S., Segev, G., Kedar, S., Yas, E., & Aroch, I. (2017). Prognostic markers in feline hepatic lipidosis: A retrospective study of 71 cats. *Veterinary Record*, 181(19), 512.
- Lamerato-Kozicki, A. R., Helm, K. M., Jubala, C. M., Cutter, G. C., & Modiano, J. F. (2006). Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Experimental hematology*, 34(7), 870–878.
- Lana, S., U'ren, L., Plaza, S., Elmslie, R., Gustafson, D., Morley, P., & Dow, S. (2007). Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(4), 764–769.
- Laws, E. J., Harcourt-Brown, T. R., Granger, N., & Rose, J. H. (2017). An exploratory study into factors influencing development of acute canine polyradiculoneuritis in the UK. *The Journal of small animal practice*, 58(8), 437–443.
- Leach, T. N., Childress, M. O., Greene, S. N., Mohamed, A. S., Moore, G. E., Schrempp, D. R., Lahrman, S. R., & Knapp, D. W. (2012). Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(2), 102–112.
- Legatti, S. A. M., Dib, R. El, Legatti, E., Botan, A. G., Camargo, S. E. A., Agarwal, A., Barretti, P., & Paes, A. C. (2018). Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS ONE*, 13(1).
- Leo, C., Stell, A., Borrego, J., Martinez de Merlo, E., Ruess-Melzer, K., & Lara-Garcia, A. (2014). Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant

- neoplasia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(8), 671–678.
- Locke, J. E., & Barber, L. G. (2006). Comparative aspects and clinical outcomes of canine renal hemangiosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(4), 962–967.
- Lucroy, M. D., Clauson, R. M., Suckow, M. A., El-Tayyeb, F., & Kalinauskas, A. (2020). Evaluation of an autologous cancer vaccine for the treatment of metastatic canine hemangiosarcoma: a preliminary study. *BMC Veterinary Research*, 16(1).
- Lyles, S. E., Milner, R. J., Kow, K., & Salute, M. E. (2012). In vitro effects of the tyrosine kinase inhibitor, masitinib mesylate, on canine hemangiosarcoma cell lines. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), 223–235.
- Mallol, C., Gutierrez-Quintana, R., Hammond, G., Schweizer-Gorgas, D., De Decker, S., Novellas, R., Espada, Y., Oevermann, A., Ortega, M., Parry, A., Coelho, A. M., Gonçalves, R., Stalin, C., & Brocal, J. (2022). MRI features of canine hemangiosarcoma affecting the central nervous system. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 63(2), 185–196.
- Martin Smollich, & Pia Wulfig. (2007). The Endothelin Axis: A Novel Target for Pharmacotherapy of Female Malignancies. *Current Vascular Pharmacology*, 5(3), 239–248.
- Martinez-Anton, L., Marenda, M., Firestone, S. M., Bushell, R. N., Child, G., Hamilton, A. I., Long, S. N., & Le Chevoir, M. A. R. (2018). Investigation of the Role of Campylobacter Infection in Suspected Acute Polyradiculoneuritis in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 32.
- Maruyama, H., Miura, T., Sakai, M., Koie, H., Yamaya, Y., Shibuya, H., Sato, T., Watari, T., Takeuchi, A., Tokuriki, M., & Hasegawa, A. (2004). The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(5), 573–575.
- Matsuyama, A., Poirier, V. J., Mantovani, F., Foster, R. A., & Mutsaers, A. J. (2017). Adjuvant doxorubicin with or without metronomic cyclophosphamide for canine splenic hemangiosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(6), 304–312.
- McAbee, K. P., Ludwig, L. L., Bergman, P. J., & Newman, S. J. (2005). Feline cutaneous hemangiosarcoma: A retrospective study of 18 cases (1998-2003). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41(2), 110–116. <https://doi.org/10.5326/0410110>,
- McLellan, G. J., & Teixeira, L. B. C. (2015). Feline Glaucoma. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 45(6), 1307–1333.
- McMichael, M., Herring, J., Fletcher, D. J., Boller, M., Barr, J., Corsi, R., Holahan, M., Levinson, J., Mensack, S., O'Brien, M., Rudloff, E., & Walters, P. (2012). RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 2: Preparedness and prevention. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(SUPPL.1).
- McNally, A., Rossanese, M., Suárez-Bonnet, A., Hardas, A., & Yale, A. D. (2023). Urinary bladder hemangiosarcoma in a cat treated with partial cystectomy and adjuvant metronomic cyclophosphamide and thalidomide. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37, 1488-1492.
- McSporran, K. D. (2009). Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, 46(5), 928–933.

- Megquier, K., Turner-Maier, J., Swofford, R., Kim, J. H., Sarver, A. L., Wang, C., Sakthikumar, S., Johnson, J., Koltookian, M., Lewellen, M., Scott, M. C., Schulte, A. J., Borst, L., Tonomura, N., Alfoldi, J., Painter, C., Thomas, R., Karlsson, E. K., Breen, M., ... Lindblad-Toh, K. (2019). Comparative genomics reveals shared mutational landscape in canine hemangiosarcoma and human angiosarcoma. *Molecular Cancer Research*, 17(12).
- Michael, A. E., Grimes, J. A., Rajeev, M., Wallace, M. L., & Schmiedt, C. W. (2023). Perioperative ventricular arrhythmias are increased with hemoperitoneum and are associated with increased mortality in dogs undergoing splenectomy for splenic masses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(12), 1–6.
- Modiano, J. F., & Kim, J. H. (2020). The Etiology of Cancer. Em *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology* (6^a, pp. 1–3). Elsevier.
- Morges, M., Worley, D. R., Withrow, S. J., & Monnet, E. (2011). Pericardial free patch grafting as a rescue technique in surgical management of right atrial HSA. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(3), 224–228. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5628>,
- Mukai, C., Choi, E., Sams, K. L., Klampen, E. Z., Anguish, L., Marks, B. A., Rice, E. J., Wang, Z., Choate, L. A., Chou, S. P., Kato, Y., Miller, A. D., Danko, C. G., & Coonrod, S. A. (2020). Chromatin run-on sequencing analysis finds that ECM remodeling plays an important role in canine hemangiosarcoma pathogenesis. *BMC Veterinary Research*, 16(1).
- Mullin, C., Arkans, M. A., Sammarco, C. D., Vail, D. M., Britton, B. M., Vickery, K. R., Risbon, R. E., Lachowicz, J., Burgess, K. E., Manley, C. A., & Clifford, C. A. (2016). Doxorubicin chemotherapy for presumptive cardiac hemangiosarcoma in dogs†. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(4), e171–e183. <https://doi.org/10.1111/VCO.12131>,
- Mullin, C., & Clifford, C. A. (2019). Histiocytic Sarcoma and Hemangiosarcoma Update. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 49(5), 855–879.
- Mullin, C., & Clifford, C. A. (2020). Miscellaneous Tumors. Em *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology* (6^a, pp. 773–778). Elsevier.
- Nakamura, S. I., & Tsukahara, T. (2019). Spontaneous abdominal hemangiosarcoma in a ferret. *Journal of toxicologic pathology*, 32(4), 283–287. <https://doi.org/10.1293/TOX.2018-0060>
- Nanda, A., & Hans, E. C. (2019). Tibial Plateau Leveling Osteotomy for Cranial Cruciate Ligament Rupture in Canines: Patient Selection and Reported Outcomes. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 10, 249–255.
- Nath, A. J. (2016). Treatment and control of *Trixacarus caviae* infestation in a conventional guinea pig (*Cavia porcellus*) breeding colony. *Journal of Parasitic Diseases*, 40(4), 1213–1216.
- Nelson, R. W., & Maggiore, A.-M. Della. (2019). Disorders of the Adrenal Gland. Em *In Small Animal Internal Medicine* (6.^a edição, pp. 857–883).
- Nóbrega, D. F., Sehaber, V. F., Madureira, R., & Bracarense, A. P. F. R. L. (2019). Canine Cutaneous Haemangiosarcoma: Biomarkers and Survival. *Journal of comparative pathology*, 166, 87–96.
- Nolan, M. W., Arkans, M. M., LaVine, D., DeFrancesco, T., Myers, J. A., Griffith, E. H., Posner, L.

- P., Keene, B. W., Tou, S. P., & Gieger, T. L. (2017). Pilot study to determine the feasibility of radiation therapy for dogs with right atrial masses and hemorrhagic pericardial effusion. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(2), 132–143.
- O’Keefe, D. A., Sisson, D. D., Gelberg, H. B., Schaeffer, D. J., & Krawiec, D. R. (1993). Systemic Toxicity Associated With Doxorubicin Administration in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(5), 309–317.
- O’Neill, D. G., Lee, Y. H., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Pegram, C., & Halfacree, Z. (2021). Reporting the epidemiology of aural haematoma in dogs and proposing a novel aetiopathogenetic pathway. *Scientific reports*, 11(1).
- Ogilvie, G. K., Powers, B. E., Mallinckrodt, C. H., & Withrow, S. J. (1996). Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(6), 379–384.
- Ohlerth, S., Dennler, M., Rüefli, E., Hauser, B., Poirier, V., Siebeck, N., Roos, M., & Kaser-Hotz, B. (2008). Contrast harmonic imaging characterization of canine splenic lesions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1095–1102.
- Payne, S. E., Rassnick, K. M., Northrup, N. C., Kristal, O., Chretien, J. D., Cotter, S. M., Kintzer, P., Frimberger, A. E., Morrison-Collister, K. E., Wood, C. A., & Moore, A. S. (2003). Treatment of vascular and soft-tissue sarcomas in dogs using an alternating protocol of ifosfamide and doxorubicin. *Veterinary and comparative oncology*, 1(4), 171–179.
- Perego, R., Spada, E., Moneta, E., Baggiani, L., & Proverbio, D. (2021). Use of Autologous Leucocyte- and Platelet-Rich Plasma (L-PRP) in the Treatment of Aural Hematoma in Dogs. *Veterinary Sciences*, 8(9).
- Pimentel, P. A. B., Giuliano, A., Bęczkowski, P. M., & Horta, R. D. S. (2023). Molecular Profile of Canine Hemangiosarcoma and Potential Novel Therapeutic Targets. *Veterinary Sciences* (Vol. 10, Número 6).
- Ployart, S., Libermann, S., Doran, I., Bomassi, E., & Monnet, E. (2013). Thoracoscopic resection of right auricular masses in dogs: 9 cases (2003-2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(2), 237–242.
- Prymak, C., McKee, L., Goldschmidt, M., & Glickman, L. (1988). Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
- Rassnick, K. M., Frimberger, A. E., Wood, C. A., Williams, L. E., Cotter, S. M., & Moore, A. S. (2000). Evaluation of Ifosfamide for Treatment of Various Canine Neoplasms. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(3), 271–276.
- Rassnick, K. M., Moore, A. S., Northrup, N. C., Kristal, O., Beaulieu, B. B., Lewis, L. D., & Page, R. L. (2006). Phase I trial and pharmacokinetic analysis of ifosfamide in cats with sarcomas. *American Journal of Veterinary Research*, 67(3), 510–516.
- Reagan, K. L., & Sykes, J. E. (2019). Diagnosis of Canine Leptospirosis. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 49(4), 719–731.

- Reetz, J. A., Suran, J. N., Zwingenberger, A. L., & Stefanovski, D. (2019). Nodules and masses are associated with malignant pleural effusion in dogs and cats but many other intrathoracic CT features are poor predictors of the effusion type. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 60(3), 289–299. <https://doi.org/10.1111/VRU.12706>
- Regulamento Delegado (UE) 2018/772, Jornal Oficial da União Europeia da Comissão Europeia, (2017).
- Rocha, M. S. T., Lucci, C. M., dos Santos, J. A. M., Longo, J. P. F., Muehlmann, L. A., & Azevedo, R. B. (2019). Photodynamic therapy for cutaneous hemangiosarcoma in dogs. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 27, 39–43.
- Rodriguez, A. M., Graef, A. J., LeVine, D. N., Cohen, I. R., Modiano, J. F., & Kim, J. H. (2015). Association of Sphingosine-1-phosphate (S1P)/S1P Receptor-1 Pathway with Cell Proliferation and Survival in Canine Hemangiosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(4), 1088–1097.
- Rosser, E. J. (2004). Causes of otitis externa. Em *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 34, Número 2, pp. 459–468). W.B. Saunders.
- Rozanski, E. A., Rush, J. E., Buckley, G. J., Fletcher, D. J., Boller, M., Chow, R. S., Dickinson, A. E., Lagutchik, M. S., Mohammad-Zadeh, L. F., O'Marra, S. K., Odunayo, A., Powell, L. L., Rogers, C. L., Sakakeeny, C. E., Simpson, S. A., Sullivan, L. A., & Walker, T. G. (2012). RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 4: Advanced life support. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(SUPPL.1).
- Ryan, D., Pérez-Accino, J., Gonçalves, R., Czopowicz, M., Bertolani, C., Tabar, M. D., Puig, J., Ros, C., & Suñol, A. (2021). Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009-2020). *The Journal of small animal practice*, 62.
- Sarver, A. L., Mills, L. J., Makielski, K. M., Temiz, N. A., Wang, J., Spector, L. G., Subramanian, S., & Modiano, J. F. (2023). Distinct mechanisms of PTEN inactivation in dogs and humans highlight convergent molecular events that drive cell division in the pathogenesis of osteosarcoma. *Cancer Genetics*, 276–277.
- Schuller, S., Francey, T., Hartmann, K., Hugonnard, M., Kohn, B., Nally, J. E., & Sykes, J. (2015). European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *The Journal of small animal practice*, 56(3), 159–179. <https://doi.org/10.1111/JSAP.12328>
- Schultheiss, P. C. (2004). A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 16(6), 522–526.
- Schulz, K. S., Hayashi, K., Fossum, T. W., & Al, E. (2019). Small Animal Surgery. Em *Small Animal Surgery* (pp. 1227–1231).
- Sharif, H., Arabi Belaghi, R., Jagarlamudi, K. K., Saellström, S., Wang, L., Rönnerberg, H., & Eriksson, S. (2025). A novel cross-validated machine learning based Alertix-Cancer Risk

- Index for early detection of canine malignancies. *Frontiers in Veterinary Science*, 12.
- Shiu, K. B., Flory, A. B., Anderson, C. L., Wypij, J., Saba, C., Wilson, H., Kurzman, I., & Chun, R. (2011). Predictors of outcome in dogs with subcutaneous or intramuscular hemangiosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(4), 472-479.
- Shoemaker, M., Barrie, M., Holman, H., Wolk, K. E., Stromberg, P. C., & Aeffner, F. (2016). Pathology in Practice. Cardiac hemangiosarcoma in a snake. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(2), 153–155.
- Sidhu, S., Singh, R., Saini, N., & Al, E. (2021). *Acetaminophen toxicity in a cat and its treatment*. 41(1), 75–77.
- Simon, K. L., Cook, M. R., Husbands, B. D., Long, M. E., Hokamp, J. A., Helms, T. H., Shive, H. R., Lumbrezer Johnson, S., Hostnik, E., & Selmic, L. E. (2022). Use of doxorubicin chemotherapy following debulking surgery in the treatment of a cat with mesenteric hemangiosarcoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 8(2).
- Smarick, S. D., Haskins, S. C., Boller, M., Fletcher, D. J., Axiak, S. M., Boscan, P., Diaz, J., Cortes, Y. E., Finster, S. T., Kellett-Gregory, L. M., Kyes, J. S., Munsterman, A. S., O'Kelley, B. M., O'Toole, E., Peterson, N., Quandt, J. E., Salazar, V., Sorrell-Raschi, L., & Thomovsky, E. J. (2012). RECOVER evidence and knowledge gap analysis on veterinary CPR. Part 6: Post-cardiac arrest care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(SUPPL.1).
- Snyder, M., Lipitz, L., Skorupski, K. A., Shofer, F. S., & Van Winkle, T. J. (2008). Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 172–177.
- Sorenmo, K. U., Baez, J. L., Clifford, C. A., Mauldin, E., Overley, B., Skorupski, K., Bachman, R., Samluk, M., & Shofer, F. (2004). Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorubicin protocol in canine hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 209-213.
- Sorenmo, K. U., Duda, L., Barber, L., Cronin, K., Sammarco, C., Usborne, A., Goldschmidt, M., & Shofer, F. (2000). Canine hemangiosarcoma treated with standard chemotherapy and minocycline. *Journal of veterinary internal medicine*, 14(4), 395.
- Sorenmo, K. U., Jeglum, K. A., & Helfand, S. C. (1993). Chemotherapy of Canine Hemangiosarcoma With Doxorubicin and Cyclophosphamide. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(6), 370–376. <https://doi.org/10.1111/J.1939-1676.1993.TB01033.X>,
- Sorenmo, K. U., Samluk, M., Clifford, C., Baez, J., Barrett, J. S., Poppenga, R., Overley, B., Skorupski, K., Oberthaler, K., Van Winkle, T., Seiler, G., & Shofer, F. (2007). Clinical and pharmacokinetic characteristics of intracavitary administration of pegylated liposomal encapsulated doxorubicin in dogs with splenic hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1347–1354. <https://doi.org/10.1892/06-214.1>,
- Spinella, G., Arcamone, G., Valentini, S., & Al, E. (2021). Cranial Cruciate Ligament Rupture in Dogs: Review on Biomechanics, Etiopathogenetic Factors and Rehabilitation. *Veterinary Sciences*, 8(9).
- Spugnini, E. P., Vincenzi, B., Amadio, B., & Baldi, A. (2019). Adjuvant electrochemotherapy with

- bleomycin and Cisplatin combination for canine soft tissue sarcomas: A study of 30 cases. *Open Veterinary Journal*, 9(1), 88–93. <https://doi.org/10.4314/OVJ.V9I1.15>,
- Stafford Johnson, M., Martin, M., Binns, S., & Day, M. J. (2004). A retrospective study of clinical findings, treatment and outcome in 143 dogs with pericardial effusion. *Journal of Small Animal Practice*, 45(11), 546–552.
- Stasinopoulos, I., Greenwood, T., Glunde, K., & Bhujwalla, Z. M. (2012). Prostaglandin E2 promotes the nuclear accumulation of lymphoid enhancer factor-1 in poorly differentiated breast cancer cells. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 99(0), 9.
- Steagall, P. V. (2020). Analgesia: What Makes Cats Different/Challenging and What Is Critical for Cats? *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(4), 749–767.
- Swann, J. W., Garden, O. A., Fellman, C. L., Glanemann, B., Goggs, R., LeVine, D. N., Mackin, A. J., & Whitley, N. T. (2019). ACVIM consensus statement on the treatment of immunemediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1141–1172.
- Sykes, J. E., Hartmann, K., Lunn, K. F., Moore, G. E., Stoddard, R. A., & Goldstein, R. E. (2011). 2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Prevention. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 1.
- Szivek, A., Burns, R. E., Gericota, B., Affolter, V. K., Kent, M. S., Rodriguez, C. O., & Skorupski, K. A. (2012). Clinical outcome in 94 cases of dermal haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993-2007. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(1), 65–73.
- Tan, R. M., Singh, K., & Sandman, K. (2013). Subcutaneous hemangiosarcoma induced by a foreign body (steel staple) in a cat. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(4), 377.
- Tansey, C., Wiebe, M. L., Hybki, G. C., Patlogar, J. E., Murphy, L. A., Bianco, D., & Nakamura, R. K. (2018). A prospective evaluation of oral Yunnan Baiyao therapy on thromboelastographic parameters in apparently healthy dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(3), 221–225. <https://doi.org/10.1111/vec.12712>
- Taylor, S. M. (2020). Disorders of Peripheral Nerves and the Neuromuscular Junction. In *Small Animal Internal Medicine* (pp. 1166–1668).
- Teske, E., Rutteman, G. R., Kirpenstein, J., & Hirschberger, J. (2011). A randomized controlled study into the efficacy and toxicity of pegylated liposome encapsulated doxorubicin as an adjuvant therapy in dogs with splenic haemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(4), 283–289.
- Thamm, D. H., Kamstock, D. A., Sharp, C. R., Johnson, S. I., Mazzaferro, E., Herold, L. V., Barnes, S. M., Winkler, K., & Selting, K. A. (2012). Elevated serum thymidine kinase activity in canine splenic hemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(4), 292–302.
- Thomer, A., & King, L. G. (2018). Acetaminophen Intoxication. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*, 851–855. <https://doi.org/10.1002/9781119028994.CH132>
- Torres de la Riva, G., Hart, B. L., Farver, T. B., Oberbauer, A. M., Messam, L. L. M. V., Willits, N., & Hart, L. A. (2013). Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PloS one*, 8(2).

- Tripp, C. D., Fidel, J., Anderson, C. L., Patrick, M., Pratt, C., Sellon, R., & Bryan, J. N. (2011). Tolerability of Metronomic Administration of Lomustine in Dogs with Cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 278–284.
- U'Ren, L. W., Biller, B. J., Elmslie, R. E., Thamm, D. H., & Dow, S. W. (2007). Evaluation of a novel tumor vaccine in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(1), 113–120.
- Vail, D. M., Macewen, E. G., Kurzman, I. D., Dubielzig, R. R., Helfand, S. C., Kisseberth, W. C., London, C. A., Obradovich, J. E., Madewell, B. R., Rodriguez, C. O., Fidel, J., Susaneck, S., & Rosenberg, M. (1995). Liposome-Encapsulated Muramyl Tripeptide Phosphatidylethanolamine Adjuvant Immunotherapy for Splenic Hemangiosarcoma in the Dog: A Randomized Multi-Institutional Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*, 1(10), 1165–1170.
- Vail, D. M., Thamm, D. H., & Liptak, J. M. (2020). Introduction. Em *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology* (6^a, pp. xix–xx). Elsevier.
- Valtolina, C., & Favier, R. P. (2017). Feline Hepatic Lipidosis. Em *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 47, Número 3, pp. 683–702). W.B. Saunders.
- Verbeke, F., Binst, D., Stegen, L., Waelbers, T., De Rooster, H., & Goethem, B. Van. (2012). Total venous inflow occlusion and pericardial auto-graft reconstruction for right atrial hemangiosarcoma resection in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 53(10), 1114.
- Wakamatsu, C. N., Potter, B. M., Leary, D., Boss, M. K., & Martin, T. W. (2025). Retrospective Study Evaluating Outcomes Following Palliative Radiotherapy With or Without Chemotherapy for Dogs With Presumed Cardiac Hemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*.
- Wallis, C., & Holcombe, L. J. (2020). A review of the frequency and impact of periodontal disease in dogs. *The Journal of small animal practice*, 61(9), 529–540.
- Wang, G., Wu, M., Durham, A. C., Radaelli, E., Mason, N. J., Xu, X. W., & Roth, D. B. (2020). Molecular subtypes in canine hemangiosarcoma reveal similarities with human angiosarcoma. *PLoS ONE*, 15(3).
- Wang, G., Wu, M., Maloneyhuss, M. A., Wojcik, J., Durham, A. C., Mason, N. J., & Roth, D. B. (2017). Actionable mutations in canine hemangiosarcoma. *PLoS ONE*, 12(11).
- Ward, M. J., Blong, A. E., Walton, R. A., & Al, E. (2021). Feline cardiopulmonary resuscitation: Getting the most out of all nine lives. *Journal of feline medicine and surgery*, 23(5), 447–461.
- Webb, C. B. (2018). Hepatic lipidosis: Clinical review drawn from collective effort. Em *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Vol. 20, Número 3, pp. 217–227). SAGE Publications Ltd.
- Webb, T. E. R. (2021). A review of glaucoma surgical therapy. *Veterinary ophthalmology*, 24 Suppl 1(S1), 34–38.
- Weisse, C., Soares, N., Beal, M. W., Steffey, M. A., Drobatz, K. J., & Henry, C. J. (2005). Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 Cases (1986–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(4), 575–579.

- Wendelburg, K. M., O'toole, T. E., McCobb, E., Price, L. L., Lyons, J. A., & Berg, J. (2014). Risk factors for perioperative death in dogs undergoing splenectomy for splenic masses: 539 cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245.
- Wendelburg, K. M., Price, L. L., Burgess, K. E., Lyons, J. A., Lew, F. H., & Berg, J. (2015). Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247(4), 393–403. <https://doi.org/10.2460/JAVMA.247.4.393>,
- Wiley, J. L., Rook, K. A., Clifford, C. A., Gregor, T. P., & Sorenmo, K. U. (2010). Efficacy of doxorubicin-based chemotherapy for non-resectable canine subcutaneous haemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 8(3), 221–233.
- Wilson-Robles, H. M., Bygott, T., Kelly, T. K., Miller, T. M., Miller, P., Matsushita, M., Terrell, J., Bougoussa, M., & Butera, T. (2022). Evaluation of plasma nucleosome concentrations in dogs with a variety of common cancers and in healthy dogs. *BMC Veterinary Research*, 18.
- Wirth, K. A., Kow, K., Salute, M. E., Bacon, N. J., & Milner, R. J. (2016). In vitro effects of Yunnan Baiyao on canine hemangiosarcoma cell lines. *Veterinary and Comparative Oncology*, 14, 281–294.
- Wong, K., Ludwig, L., Krijgsman, O., Adams, D. J., Wood, G. A., & Van Der Weyden, L. (2021). Comparison of the oncogenomic landscape of canine and feline hemangiosarcoma shows novel parallels with human angiosarcoma. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 14(7).
- Wong, S., Ehrhart, E. J., Stewart, S., Zismann, V., Cawley, J., Halperin, R., Briones, N., Richter, K., Sivaprakasam, K., Perdigones, N., Contente-Cuomo, T., Facista, S., Trent, J. M., Murtaza, M., Khanna, C., & Hendricks, W. P. D. (2022). Genomic landscapes of canine splenic angiosarcoma (hemangiosarcoma) contain extensive heterogeneity within and between patients. *PLoS ONE*, 17(7 July).
- WSAVA. (2016). Guidelines for the vaccination of dogs and cats compiled by the vaccination guidelines group (vgg) World Small Animal Veterinary Association (wsava). *Journal of Small Animal Practice* •, 57.
- Wynne, R. M. (2020). Ocular Emergencies in Small Animal Patients. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 50(6), 1261–1276.
- Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 46(6), 961–993.
- Yonemaru, K., Sakai, H., Murakami, M., Yanai, T., & Masegi, T. (2006). Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and their receptors (flt-1, flk-1, and flg-1) in canine vascular tumors. *Veterinary pathology*, 43(6), 971–980.
- Yoon, H. Y., Kang, H. M., & Lee, M. Y. (2014). Primary cranial mediastinal hemangiosarcoma in a young dog. *Irish veterinary journal*, 67(1).